

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-509503

(P2003-509503A)

(43) 公表日 平成15年3月11日 (2003.3.11)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 263/32		C 0 7 D 263/32	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/421		A 6 1 K 31/421	4 C 0 5 6
31/422		31/422	4 C 0 6 3
31/423		31/423	4 C 0 7 1
31/426		31/426	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全400頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-524981(P2001-524981)  
(86) (22) 出願日 平成12年9月19日 (2000.9.19)  
(85) 翻訳文提出日 平成14年3月12日 (2002.3.12)  
(86) 国際出願番号 PCT/US 00/25710  
(87) 国際公開番号 WO 01/021602  
(87) 国際公開日 平成13年3月29日 (2001.3.29)  
(31) 優先権主張番号 60/155,400  
(32) 優先日 平成11年9月22日 (1999.9.22)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
パニー  
BRISTOL-MYERS SQUIB  
B COMPANY  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10154  
ニューヨーク パーク アベニュー  
345  
(72) 発明者 ピーター・ティ・ダブリュー・チェン  
アメリカ合衆国08648 ニュージャージー州  
ローレンスビル、フィールドクレスト・コ  
ート4221番  
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

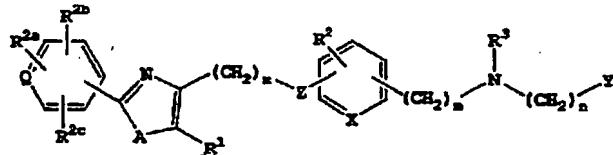
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗糖尿病剤および抗肥満剤として有用な置換酸誘導体および方法

(57) 【要約】

本発明は、式：

【化1】

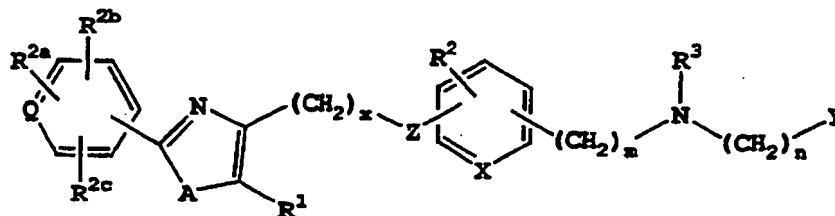


【式中、QはCまたはN；AはOまたはS；ZはOまたは結合；XはCHまたはN；およびR<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>2a</sup>，R<sup>2b</sup>，R<sup>2c</sup>，R<sup>3</sup>，Y，x，mおよびnは明細書の記載と同意義である】で示される化合物を提供する。該化合物は、抗糖尿病剤、脂血低下剤および抗肥満剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



〔式中、 $x$ は1、2、3または4； $m$ は1または2； $n$ は1または2；

$Q$ はCまたはN；

$A$ はOまたはS；

$Z$ はOまたは結合；

$R^1$ はHまたは低級アルキル；

$X$ はCHまたはN；

$R^2$ はH、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、アミノまたは置換アミノ；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ および $R^{2c}$ は同一もしくは異なって、H、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、アミノまたは置換アミノから選ばれ；

$R^3$ はH、アルキル、アリーラルキル、アリールオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、アリール、ヘテロアリール、アリール（ハロ）アリールオキシカルボニル、アルキルオキシ（ハロ）アリールオキシカルボニル、シクロアルキルアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシアリールオキシカルボニル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリール-ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリール-ヘテロアリールカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アミノカルボニル、置換アミ

ノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロ  
 リールアルケニル、シクロヘテロアルキルヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ  
 アルキル、アルコキシ、アルコキシアリールオキシカルボニル、アリールアルキ  
 ルオキシカルボニル、アルキルアリールオキシカルボニル、アリールヘテロアリ  
 ールアルキル、アリールアルキルアリールアルキル、アリールオキシアリールア  
 ルキル、アルキニルオキシカルボニル、ハロアルコキシアリールオキシカルボニ  
 ル、アルコキシカルボニルアリールオキシカルボニル、アリールオキシアリール  
 オキシカルボニル、アリールスルフィニルアリールカルボニル、アリールチオア  
 リールカルボニル、アルコキシカルボニルアリールオキシカルボニル、アリール  
 アルケニルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシアリールアルキル、アリー  
 ルオキシアリールカルボニル、アリールオキシアリールアルキルオキシカルボニ  
 ル、アリールアルケニルオキシカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリ  
 ールオキシアルキルオキシカルボニル、アリールアルキルスルホニル、アリール  
 チオカルボニル、アリールアルケニルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、  
 アリールスルホニル、アルコキシアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ  
 カルボニル、アリールヘテロアリールアルキル、アルコキシアリールカルボニル  
 、アリールオキシヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシアリ  
 ールアルキル、アリールアリールアルキル、アリールアルケニルアリールアルキ  
 ル、アルキルアリールオキシアリールアルキル、アリールアルコキシカルボニル  
 ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアリールアルキル、アリールカルボニ  
 ルヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシアリールアルキル、アリール  
 アルケニルヘテロアリールアルキル、アリールアミノアリールアルキルまたはア  
 ミノカルボニルアリールアリールアルキル；

Yは $\text{CO}_2\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ はHもしくはアルキル、またはプロドラッグエ  
 ステル）、あるいはYはC-結合1-テトラゾール、式： $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4a})\text{R}^5$   
 （ここで、 $\text{R}^{4a}$ はHまたはプロドラッグエステル、 $\text{R}^5$ はアルキルまたはアリ  
 ール）のホスフィン酸または式： $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4a})_2$ （ここで、 $\text{R}^{4a}$ はHまた  
 はプロドラッグエステル）のホスホン酸

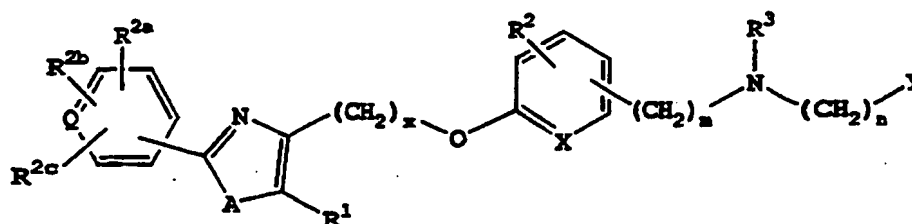
であって、但し、XがCH、AがO、QがC、ZがOおよびYが $\text{CO}_2\text{R}^4$ であ

る場合、 $R^3$  はHまたはノルマル鎖の炭素数1～5のアルキル以外である]

で示される化合物、またはその立体異性体、プロドラッグエステル、もしくは医薬的に許容しうる塩。

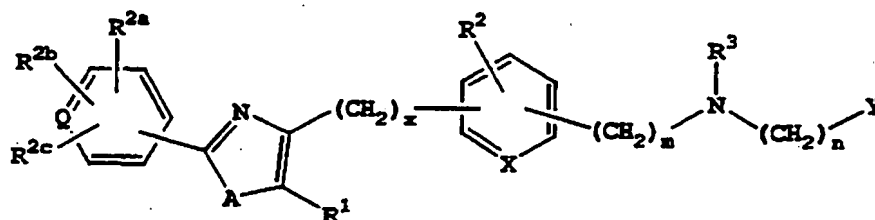
【請求項2】 式：

【化2】



または

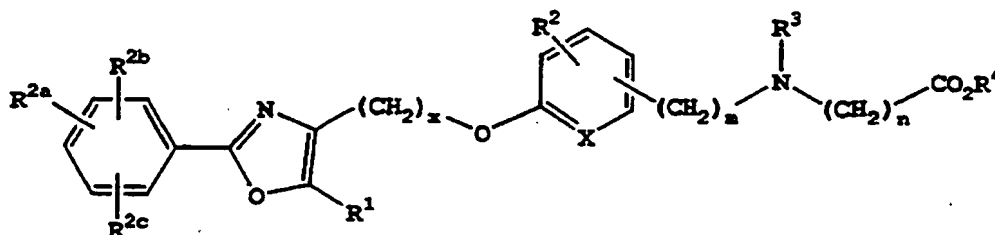
【化3】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 式：

【化4】

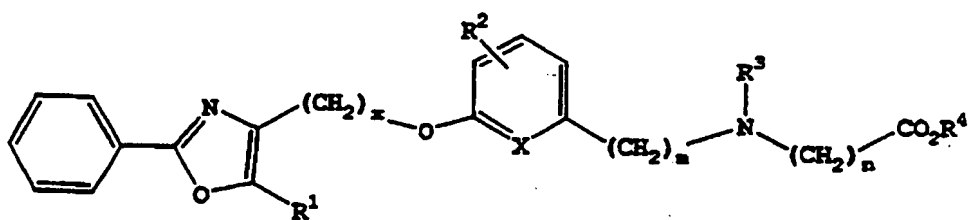


で示される請求項1に記載の化合物。

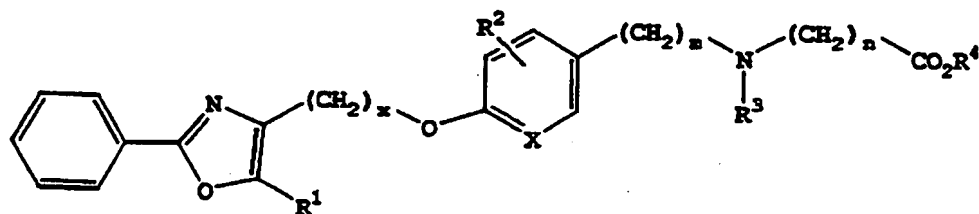
【請求項4】 式：

【化5】





または



で示される請求項1に記載の化合物。

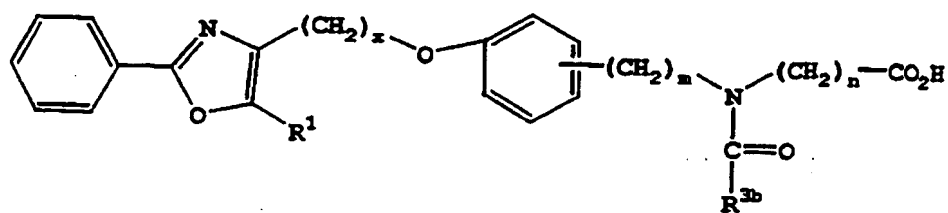
【請求項5】  $(CH_2)_x$  がアルキレン、アルケニレン、アレニルまたはアルキニレンである請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 XがCHである請求項4に記載の化合物。

【請求項7】 XがNである請求項4に記載の化合物。

【請求項8】 式：

【化6】

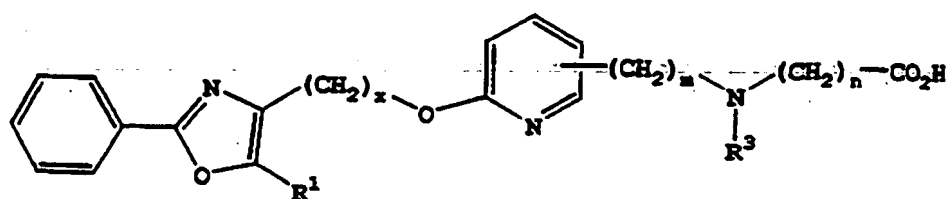


[式中、 $R^1$  はアルキル、 $R^{3b}$  はアリールアルキルアミノ、アリールアリールアミノ、アリールアミノ、アルコキシアリールアミノ、ジアルコキシアリールアミノ、ジハロアリールアミノまたはアルキルチオアリールアミノである]

で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 式：

【化7】

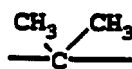


で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項10】  $R^{2a}$  がアルコキシまたはH；

$(CH_2)_x$  が  $CH_2$ 、 $(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_3$  または

【化8】



$(CH_2)_m$  が  $CH_2$  または

【化9】



(ここで、 $R^a$  はアルキルまたはアルケニル)；

$(CH_2)_n$  が  $CH_2$ ；

$R^1$  が低級アルキル、好ましくは  $-CH_3$ ；

$R^2$  がH；

$R^{2a}$  がH；

$R^4$  がH；

XがCH；および

$R^3$  が必要に応じて置換されてよい、アリールアルキルオキシカルボニル、アリールヘテロアリールアルキル、アリールオキシアリールアルキル、アリールアルキル、アリールオキシカルボニル、ハロアリールオキシカルボニル、アルコキシアリールオキシカルボニル、アルキルアリールオキシカルボニル、アリールオキシアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシアリールアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アリールオキシアリールカルボニル、アリールアルケニルオキシカルボニル、シクロアルキルアリールオキシカルボニル、アリ

ールアルキルアリールカルボニル、ヘテロアリールーヘテロアリールアルキル、シクロアルキルオキシアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールーヘテロアリールカルボニル、アルキルオキシアリールオキシカルボニル、アリールアルキルスルホニル、アリールアルケニルスルホニル、アルコキシアリールアルキル、アリールチオカルボニル、シクロヘテロアルキルアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニルまたはポリハロアルキルアリールオキシカルボニル

である請求項1に記載の化合物。

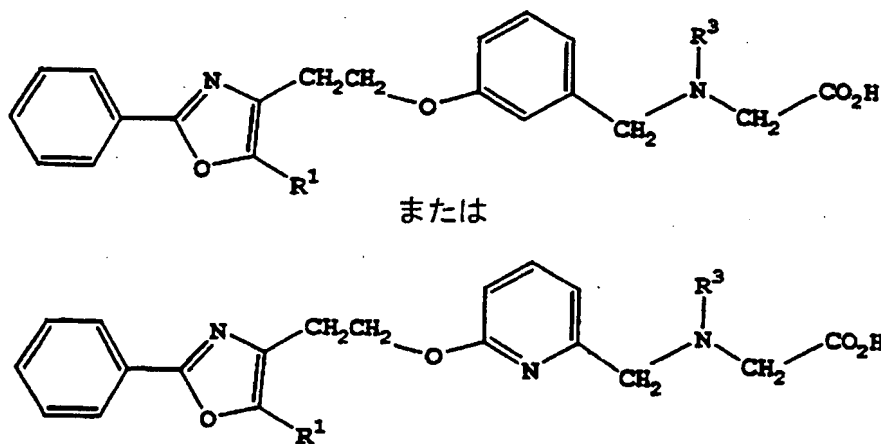
【請求項11】 XがCHである請求項5に記載の化合物。

【請求項12】 XがNである請求項5に記載の化合物。

【請求項13】 xが2、mが1、およびnが1である請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 式：

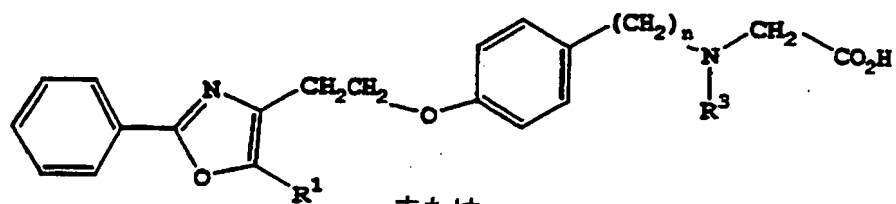
【化10】



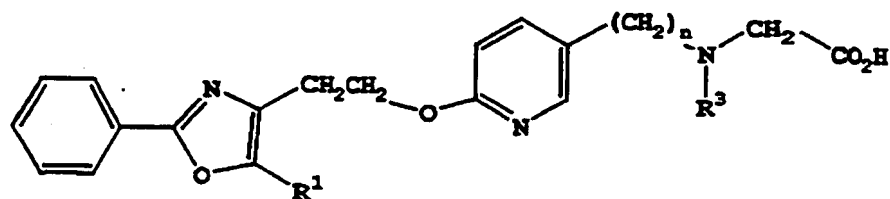
で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項15】 式：

【化11】

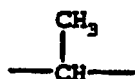


または



(ここで、 $(CH_2)_n$  は  $CH_2$  または

【化12】

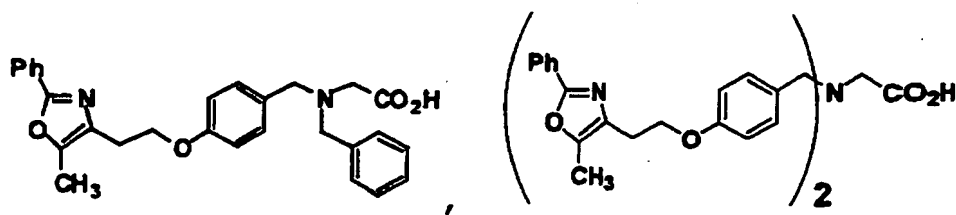


である)

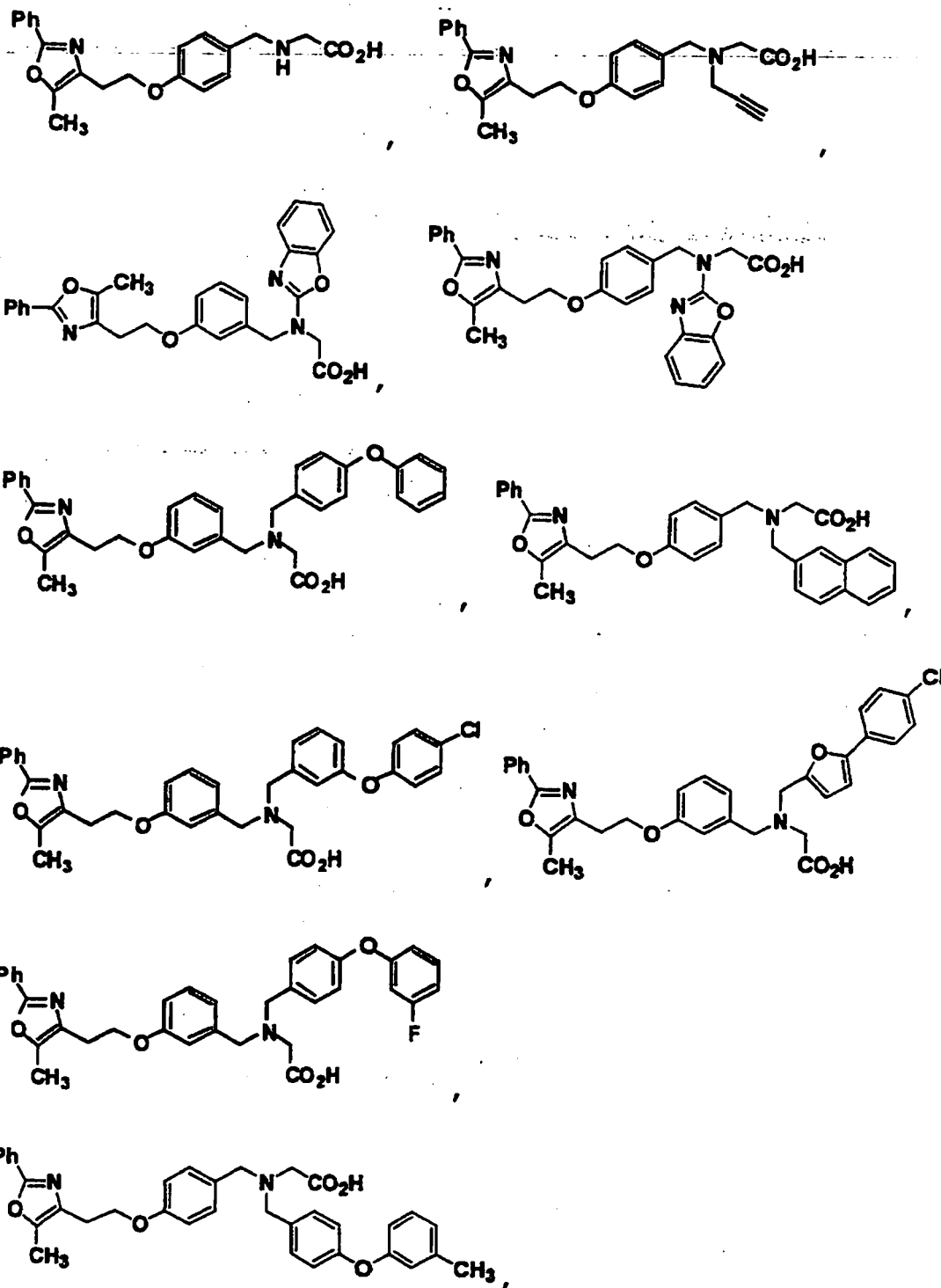
で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項16】 式：

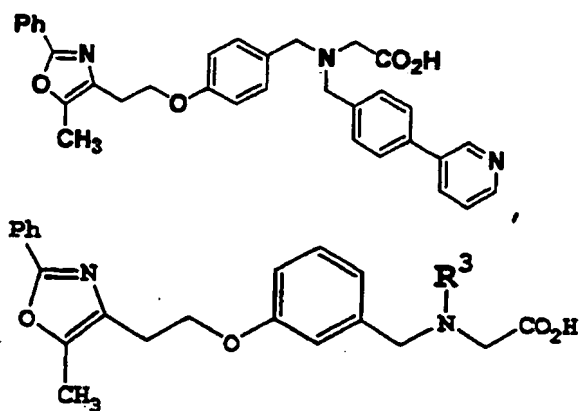
【化13】



【化14】

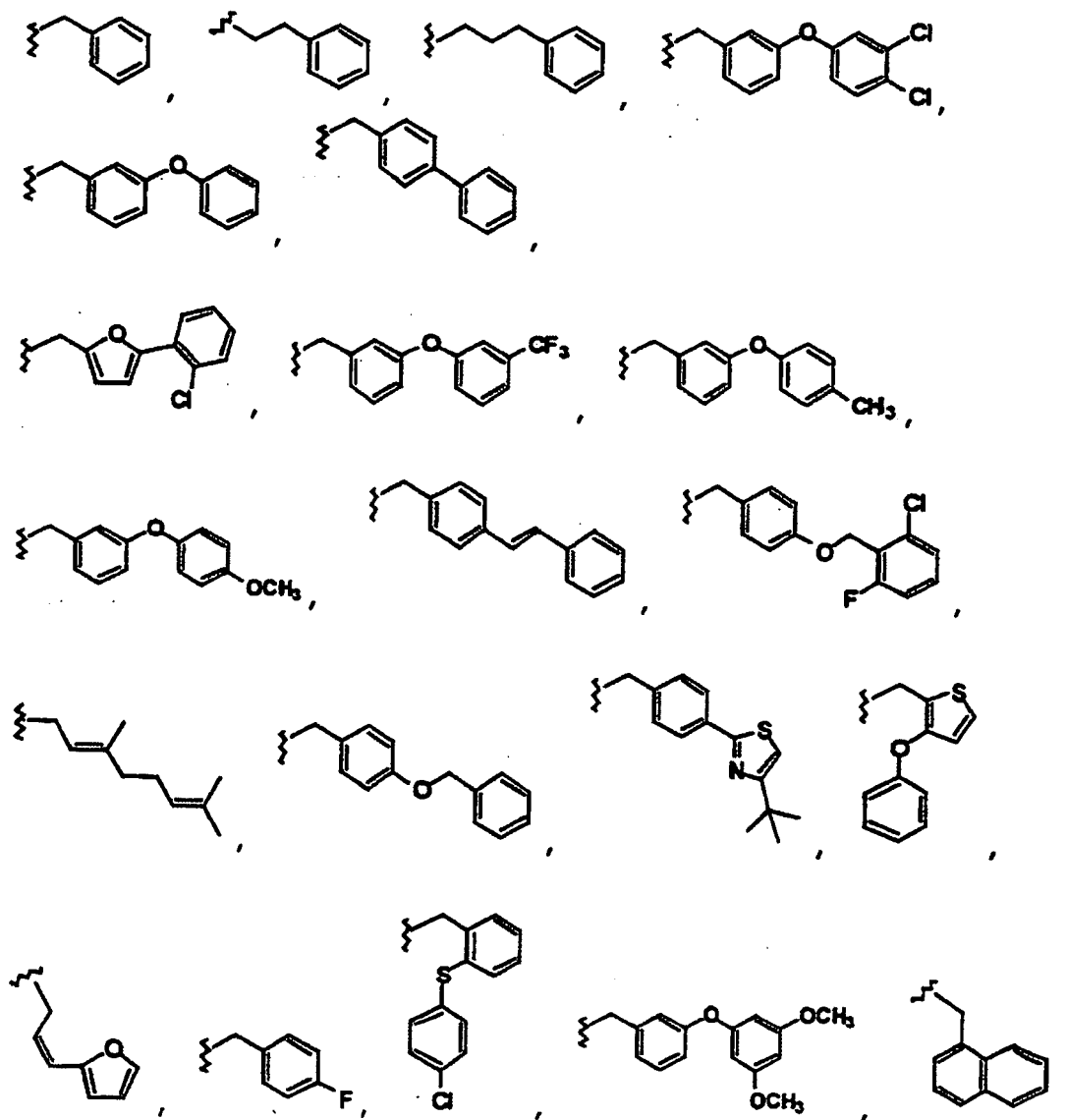


【化15】

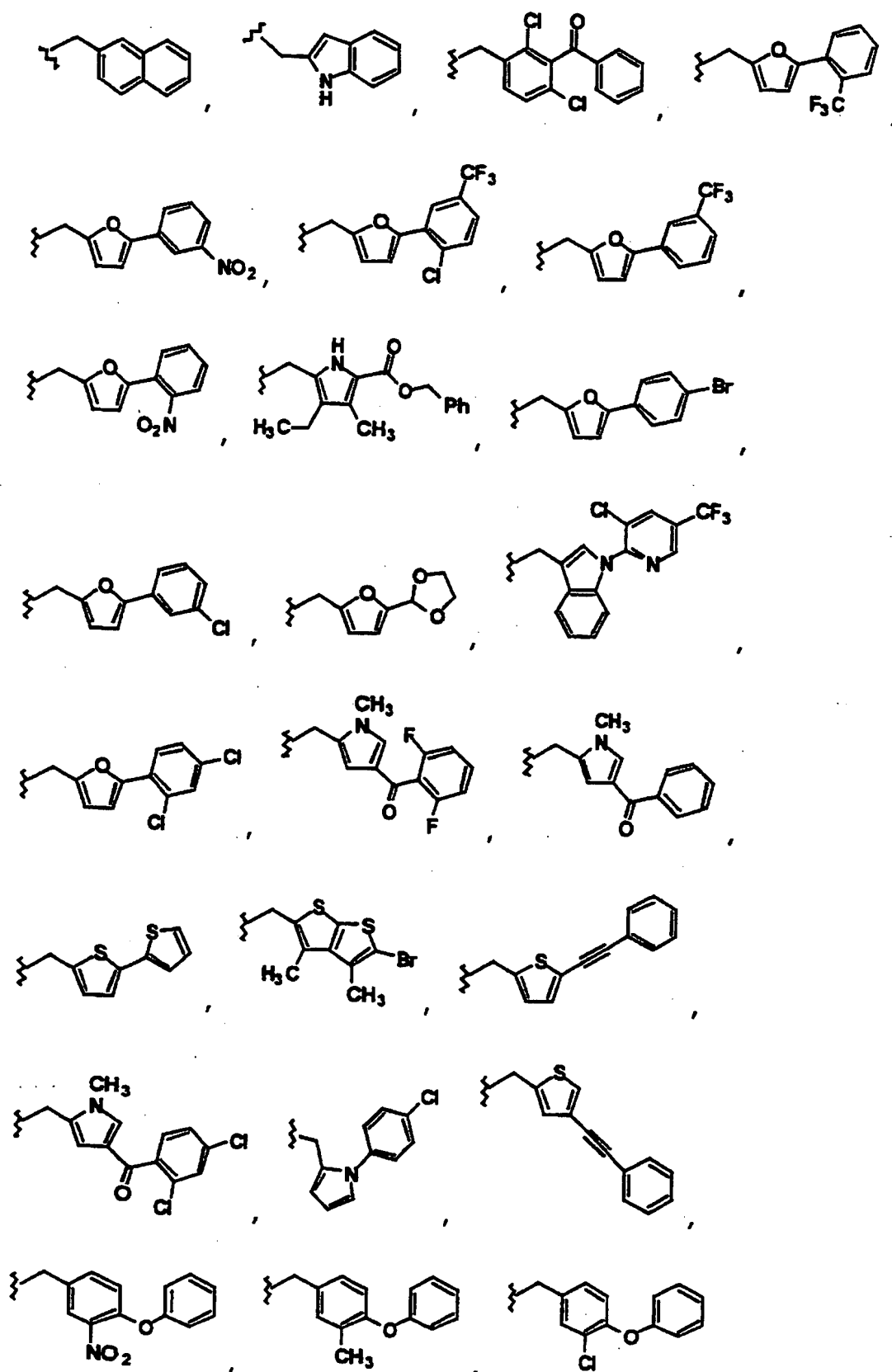


(ここで、 $R^3 =$

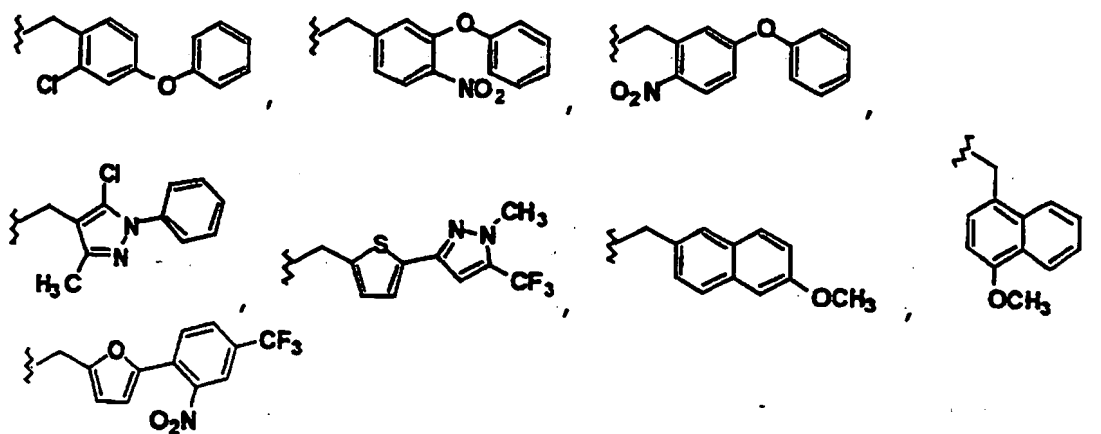
【化16】



## 【化17】

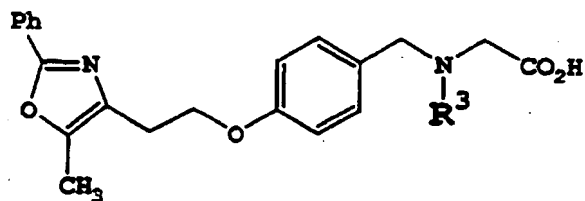


## 【化18】



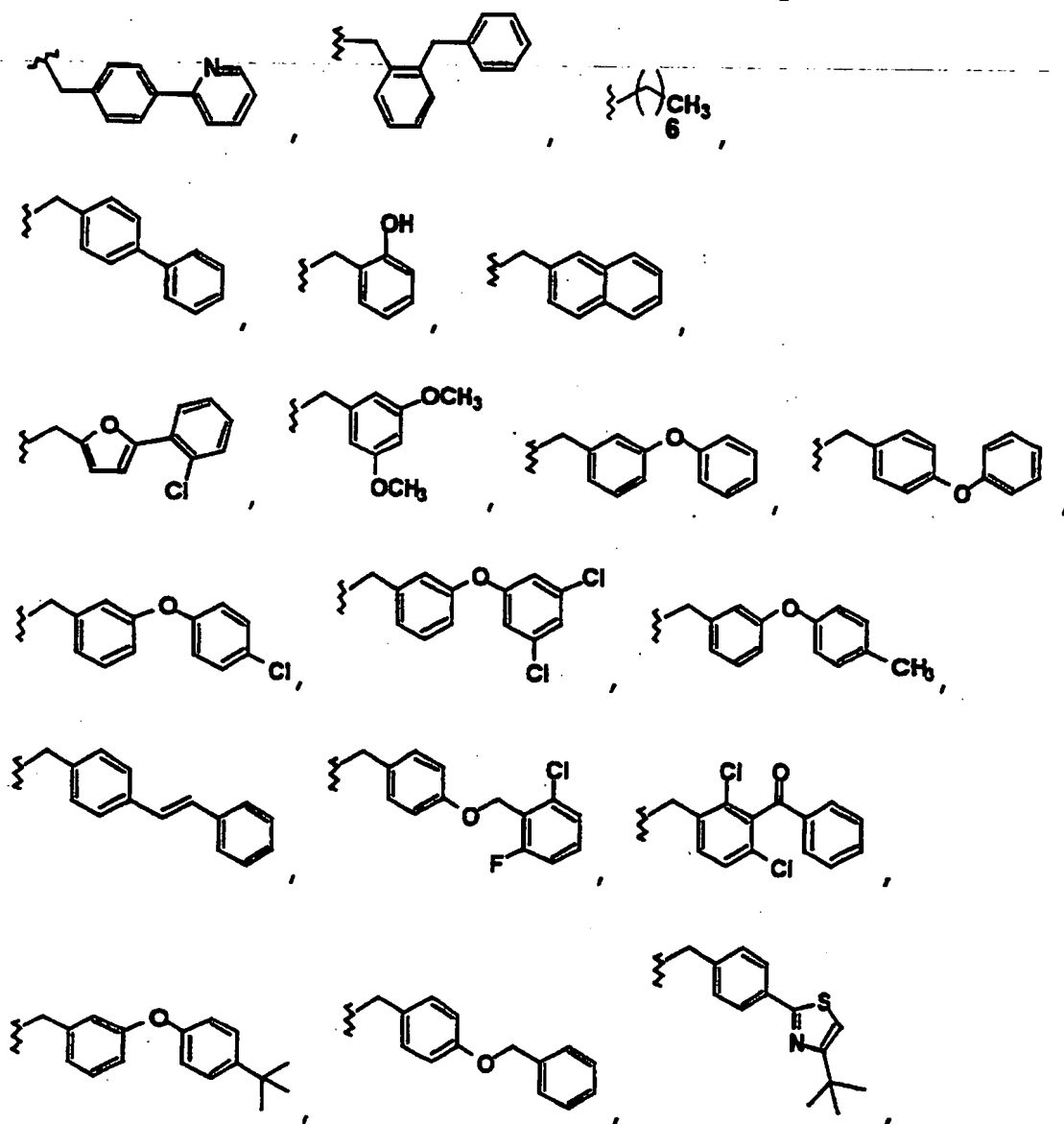
),

【化19】

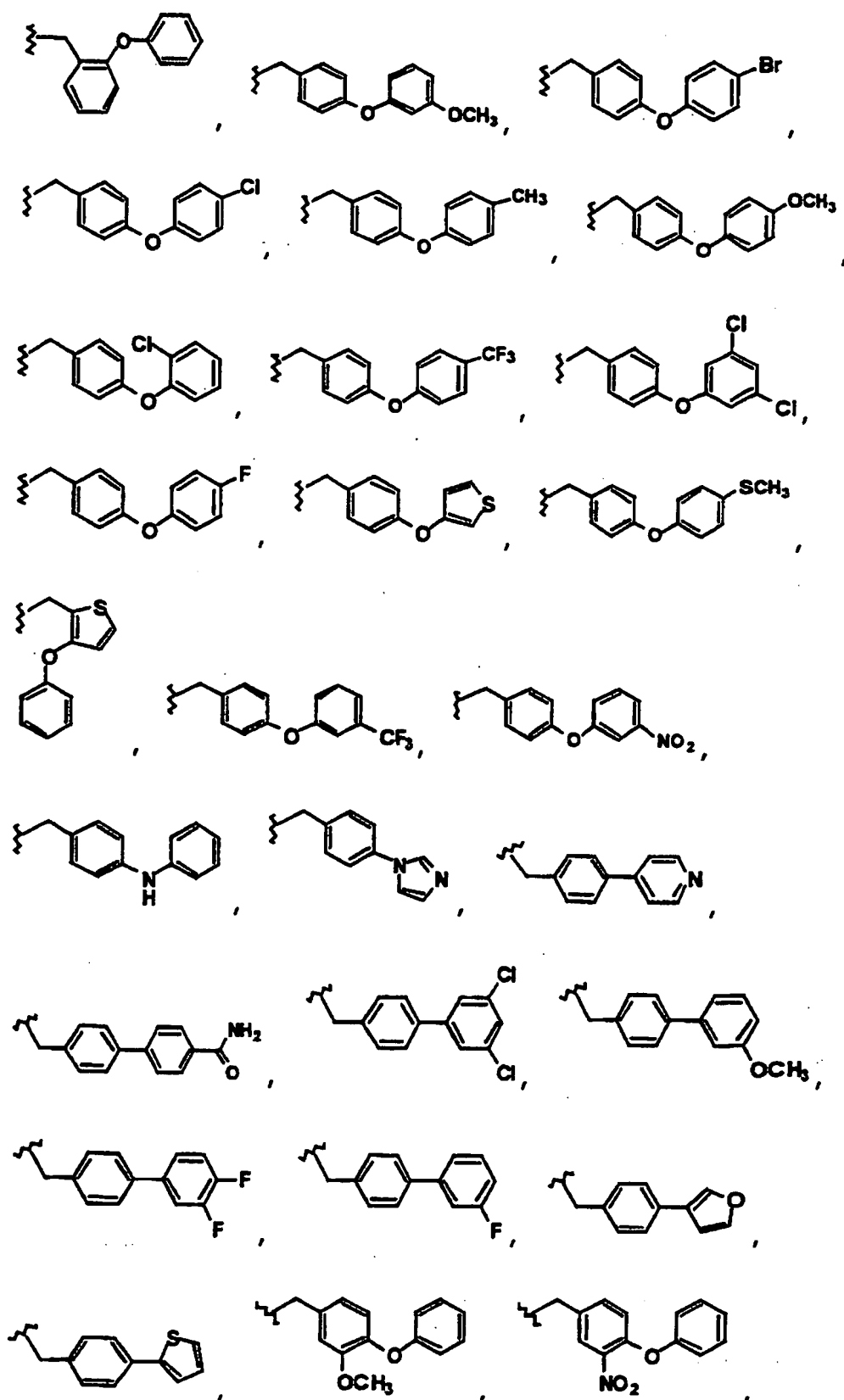
(ここで、R<sup>3</sup> =

【化20】





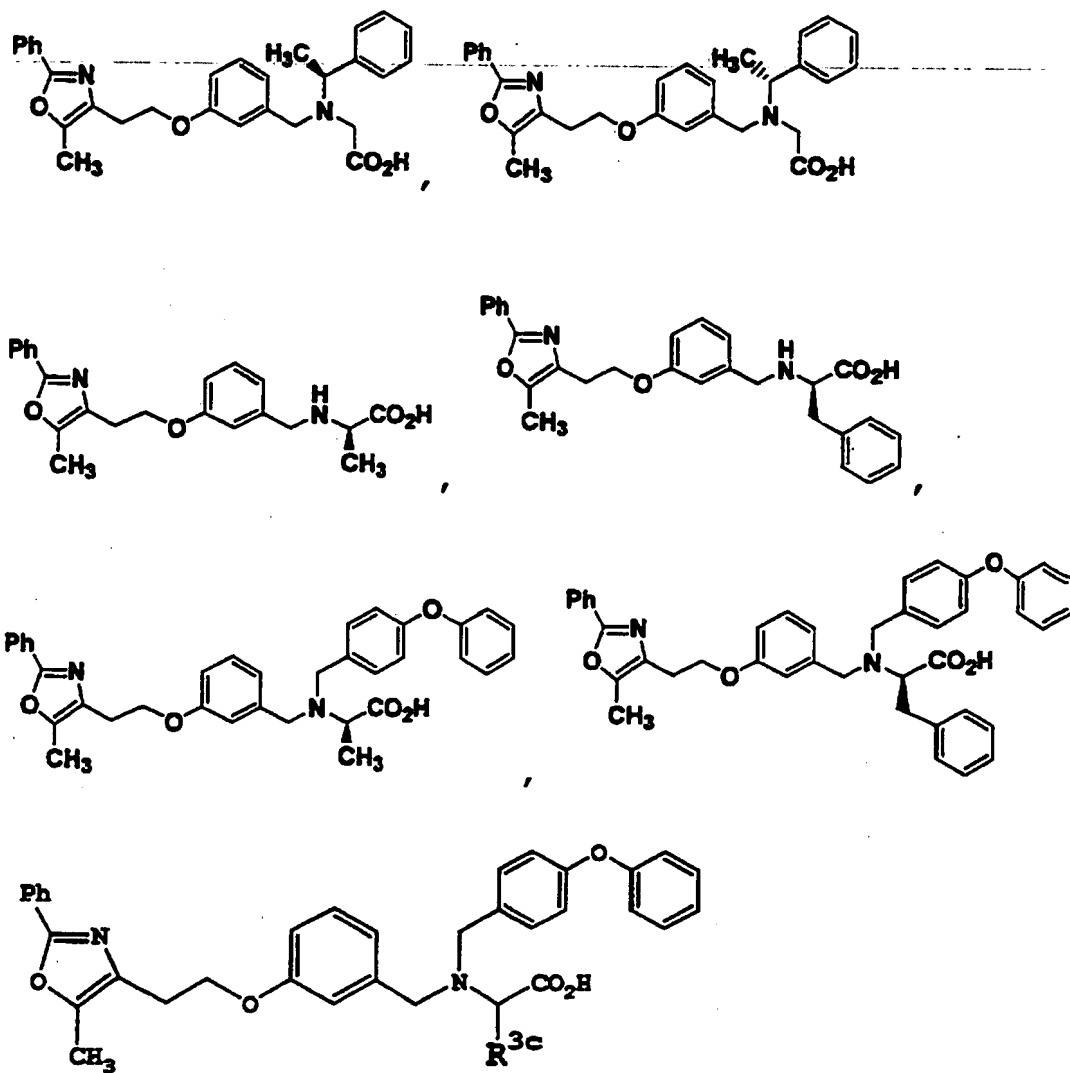
【化21】



【化22】

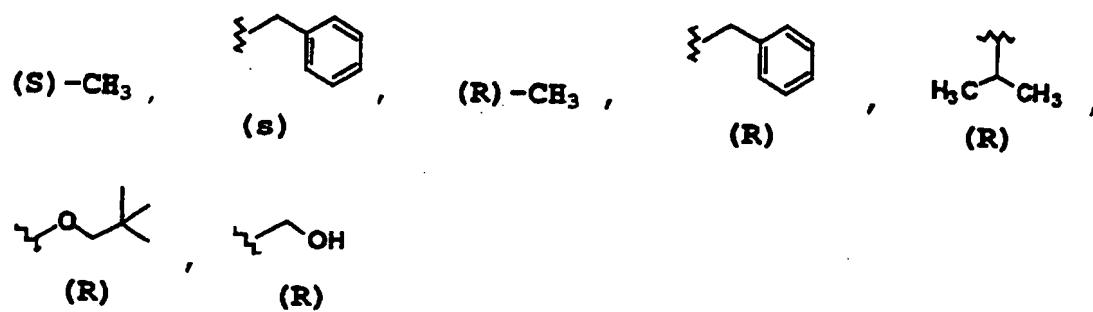


【化 2 3】



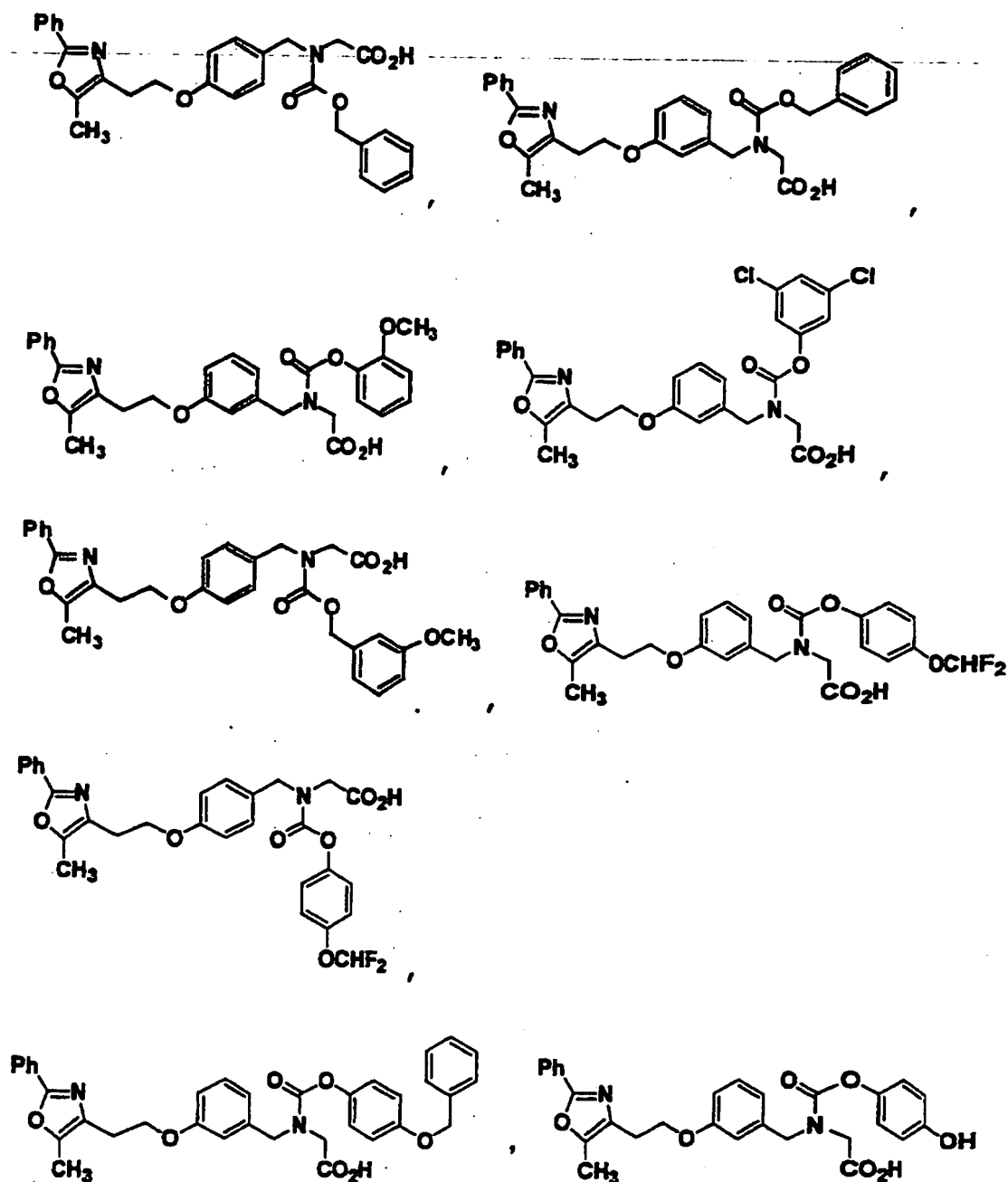
(ここで、 $R^{3c} =$

【化24】

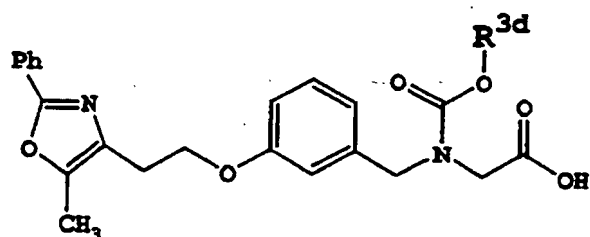


),

【化25】

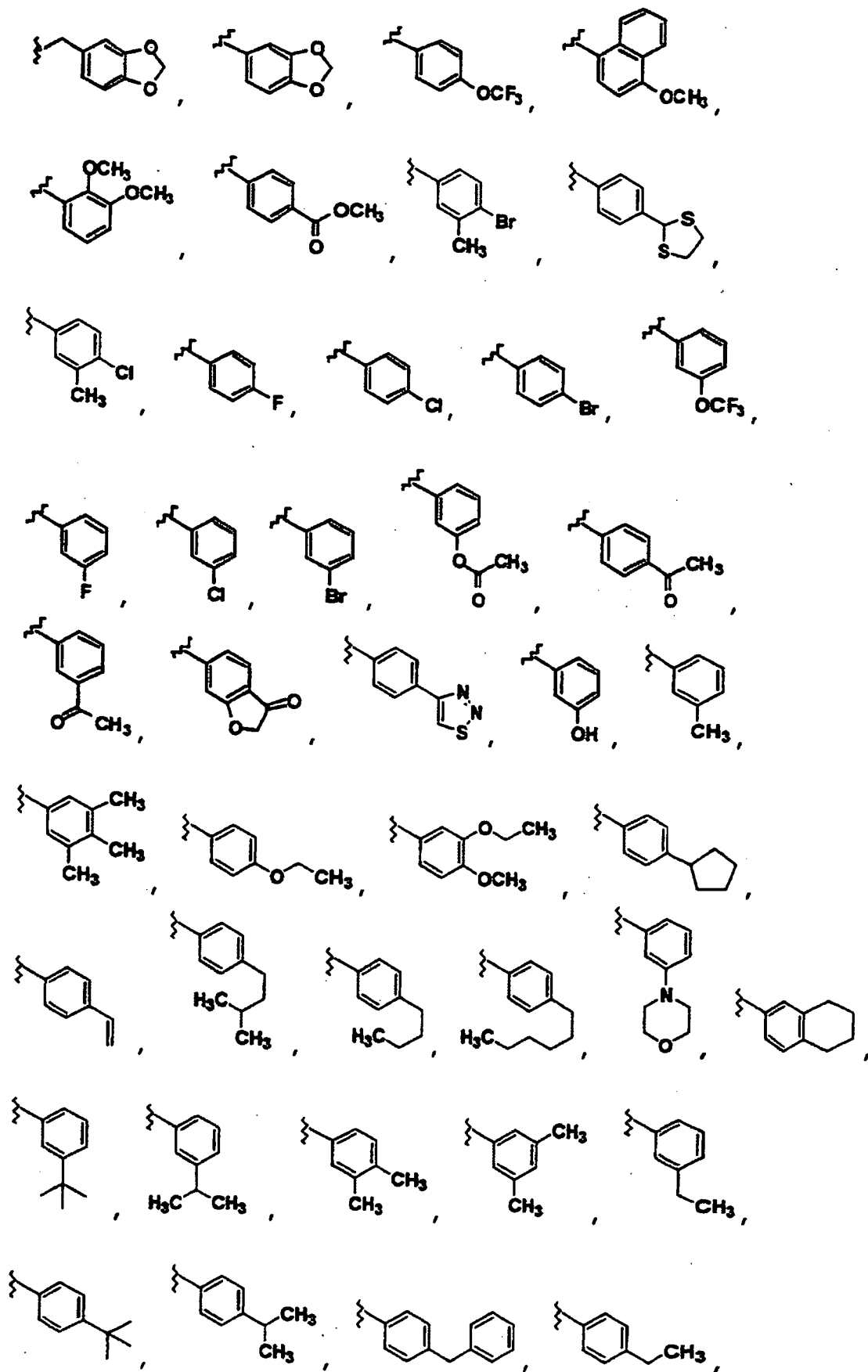


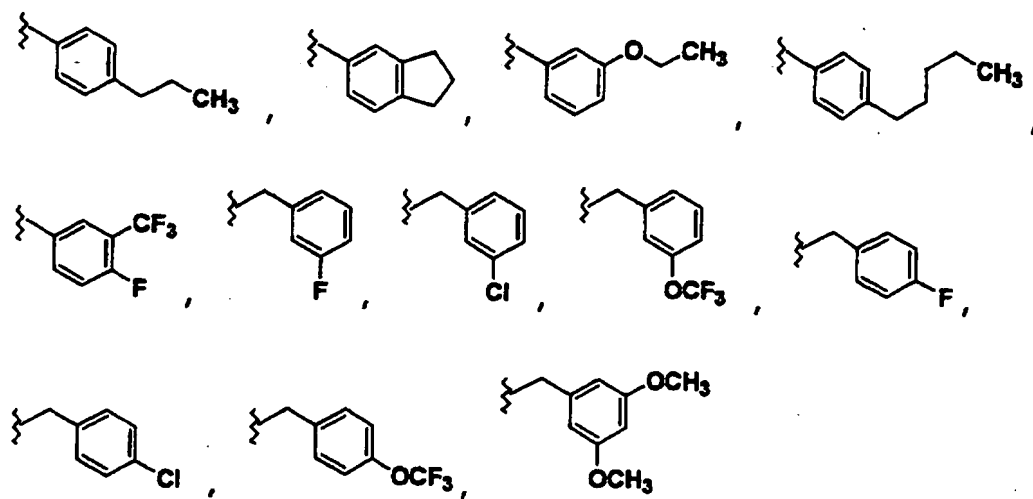
【化26】

(ここで、R<sup>3d</sup> =

[illegible]

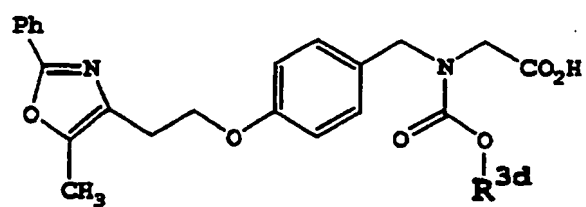
【化 2 8】





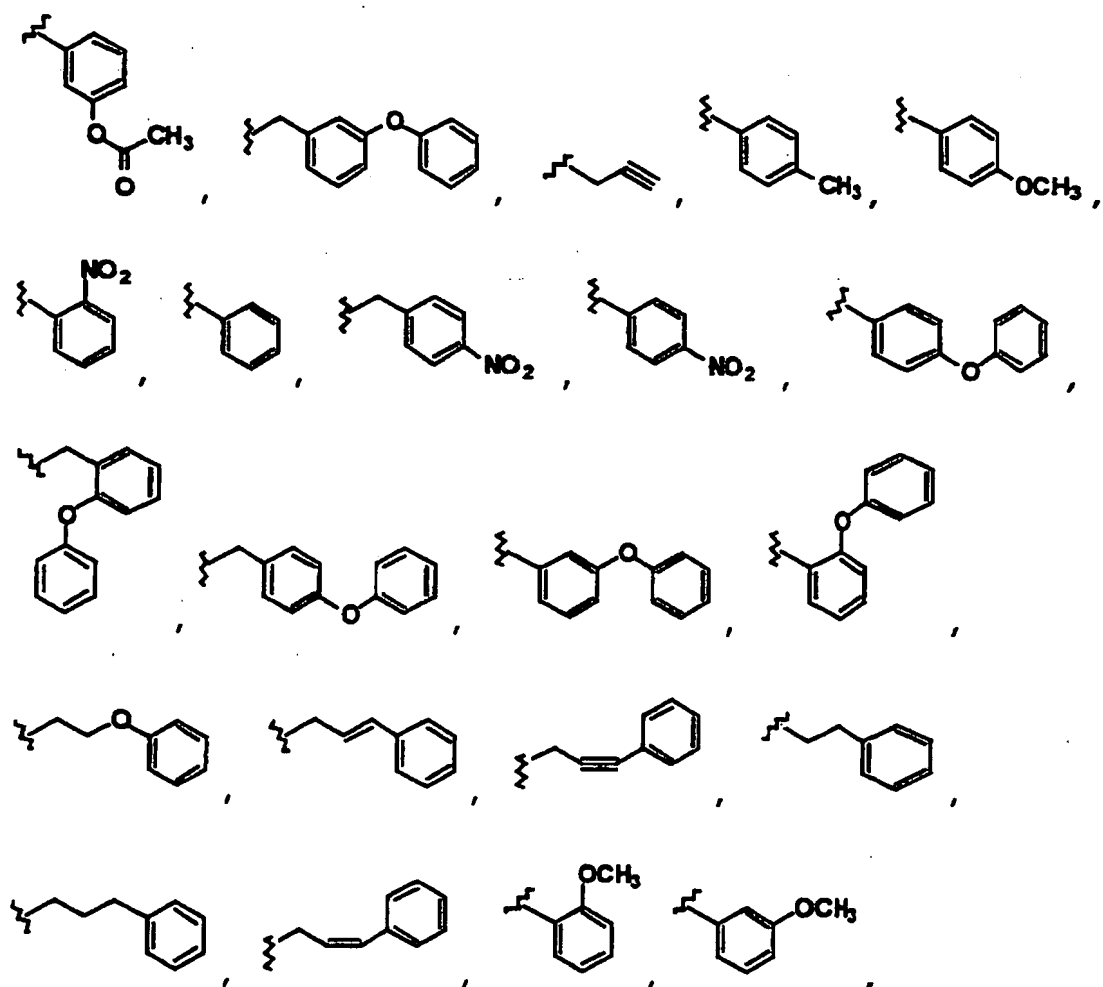
),

【化30】

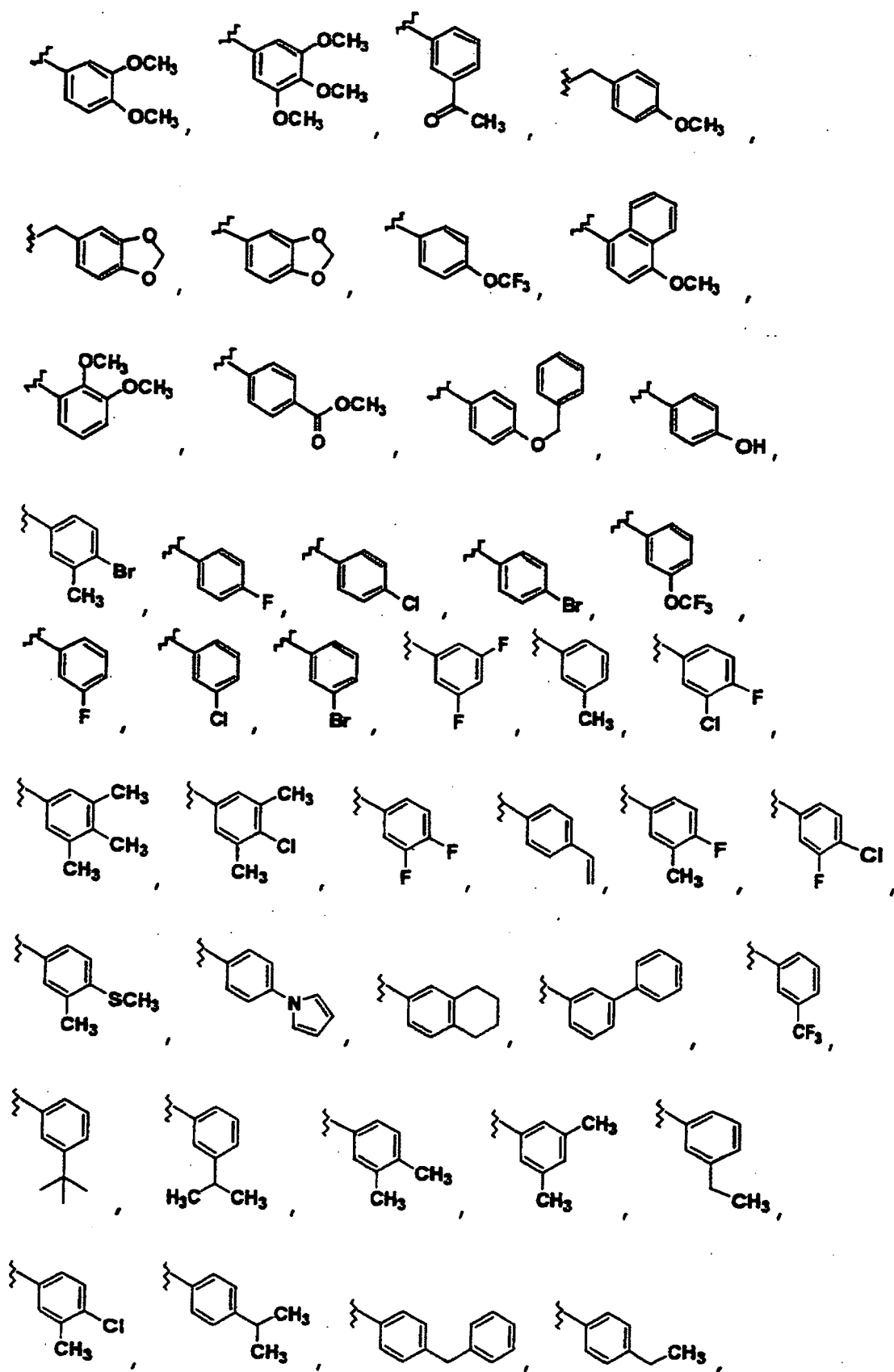
(ここで、R<sup>3d</sup> =

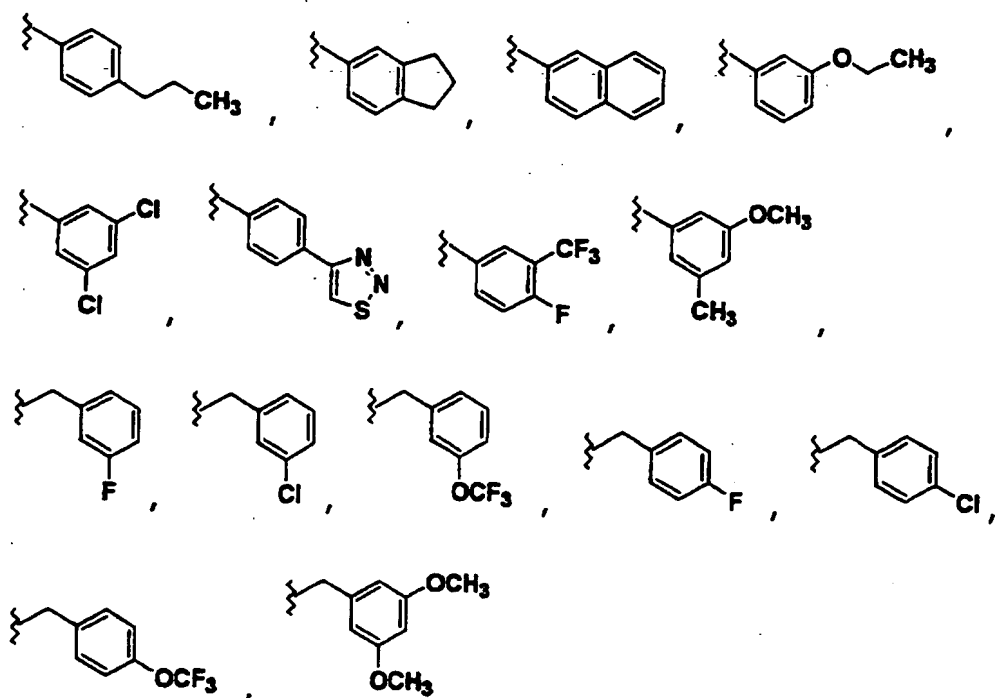
【化31】





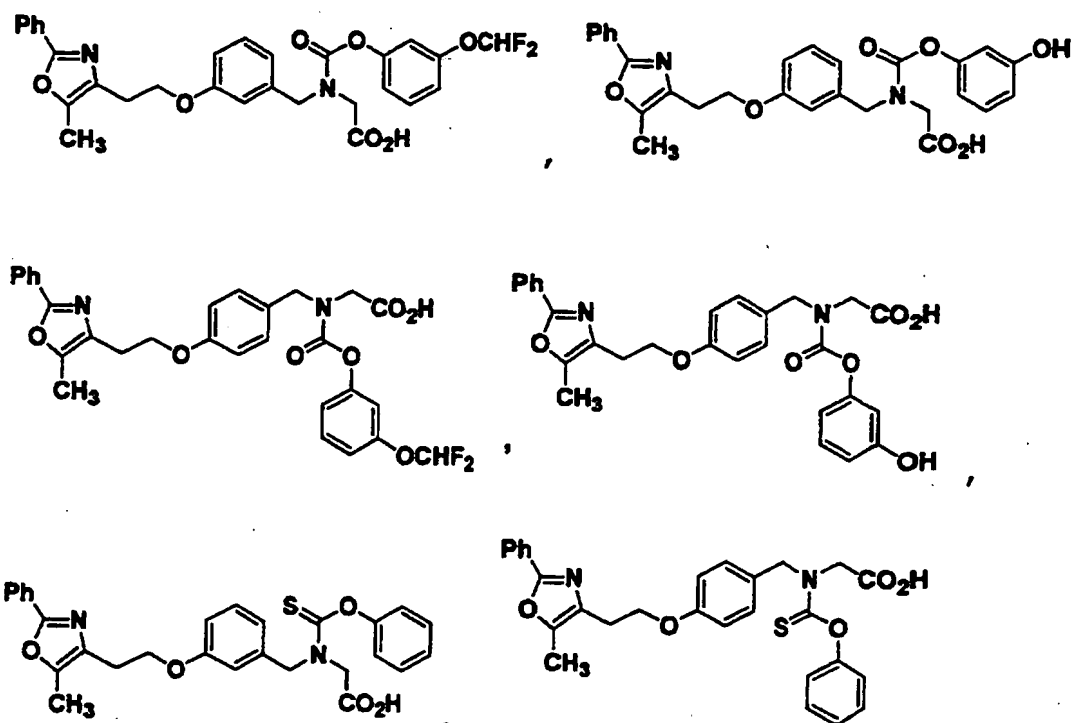
【化3 2】



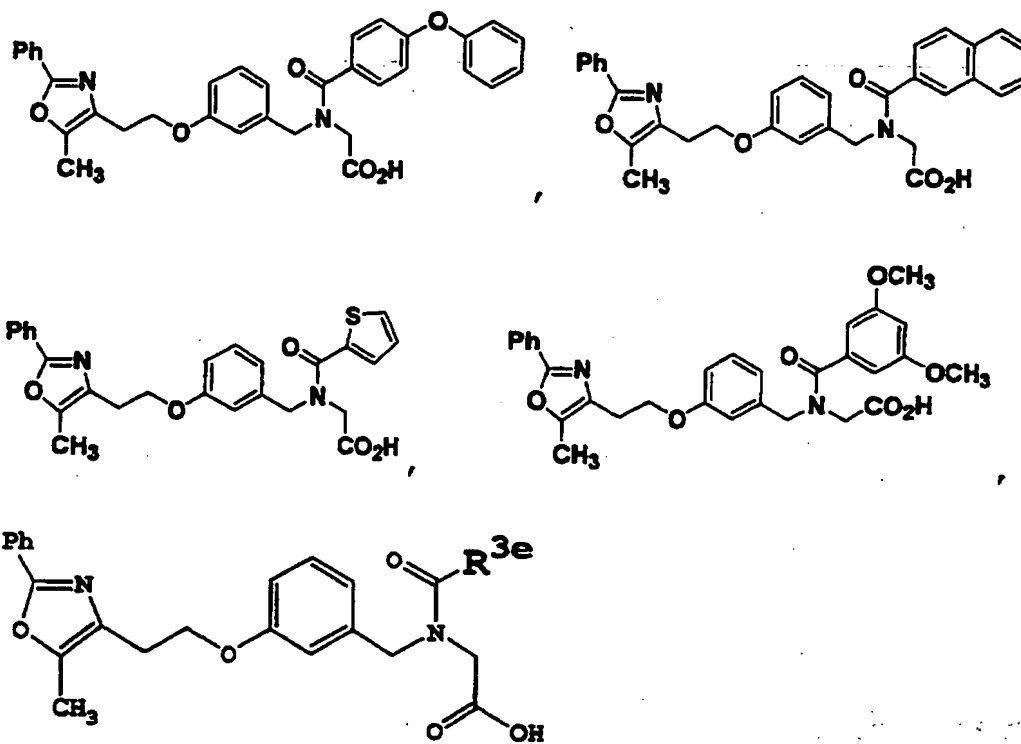


),

## 【化3 4】

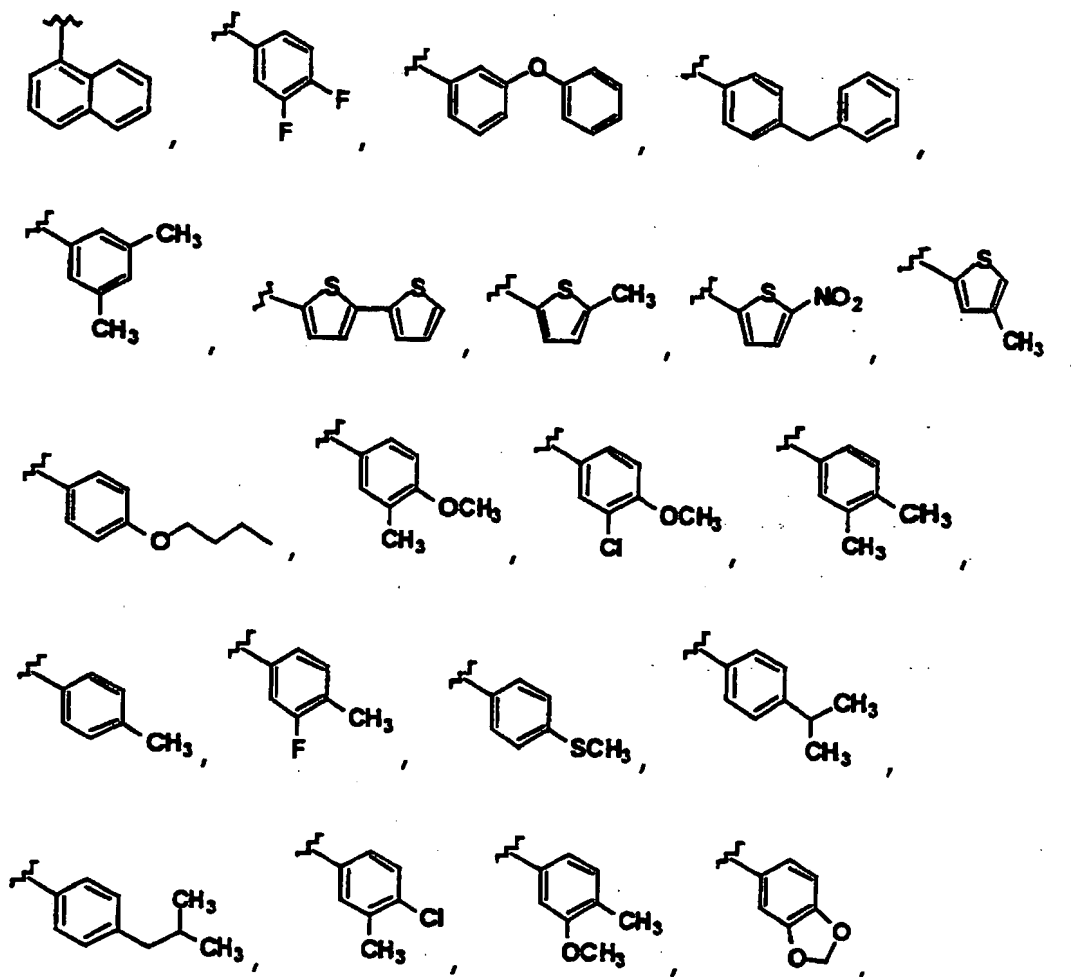


## 【化3 5】

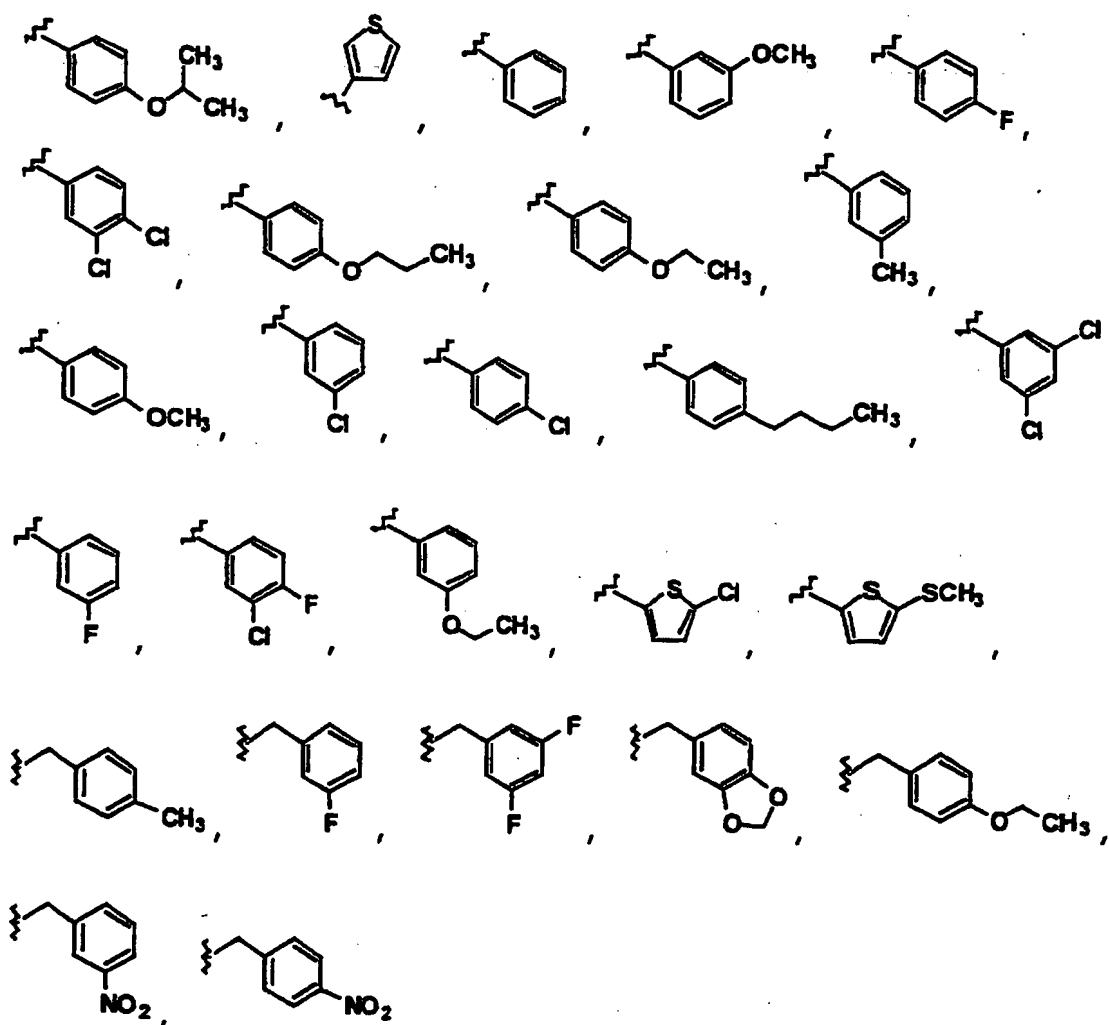


(ここで、R<sup>3e</sup> =

【化36】

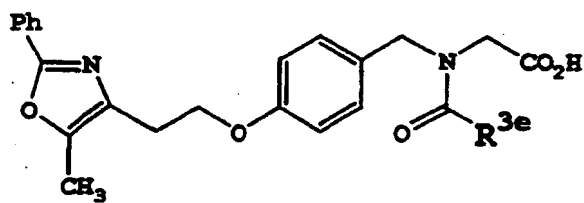


【化37】

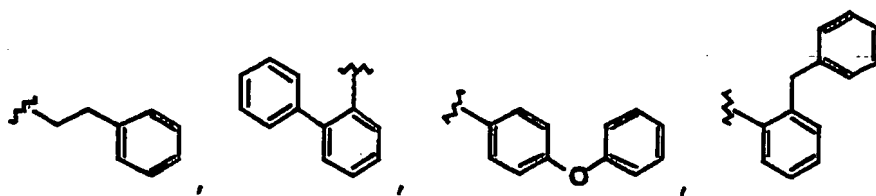


),

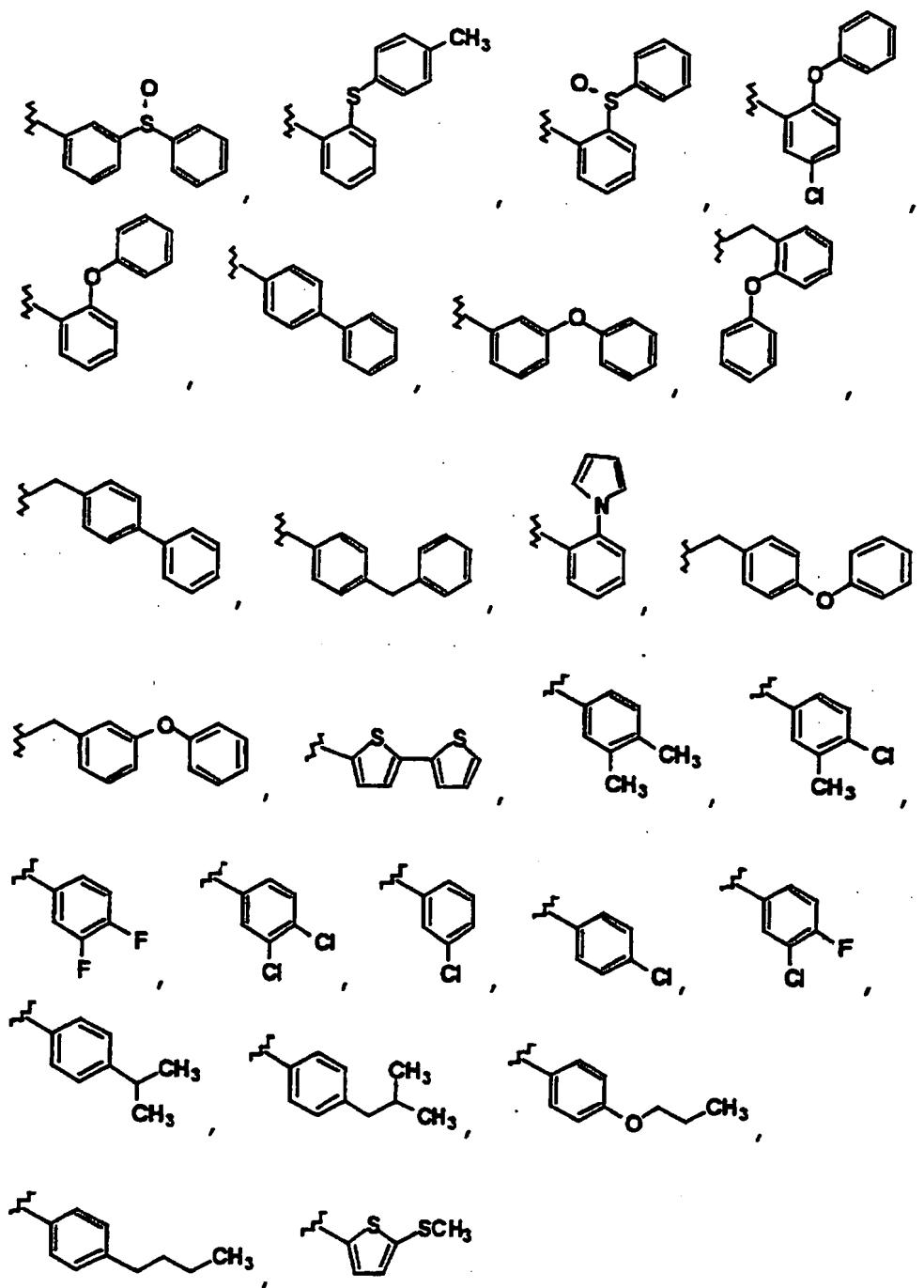
【化38】

(ここで、 $R^{3e}$  =

【化39】

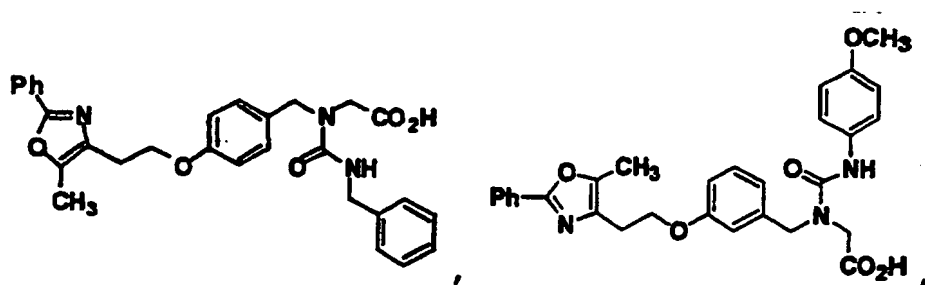


## 【化40】

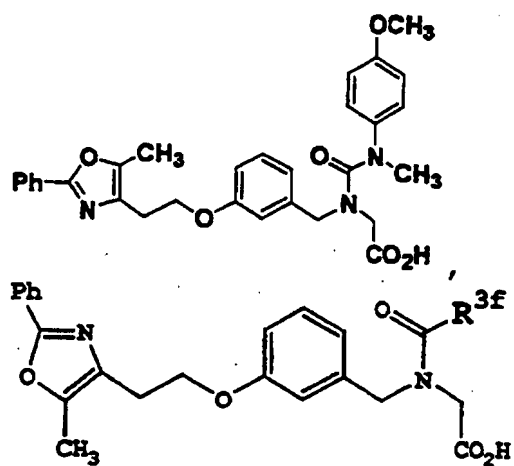


),

【化41】

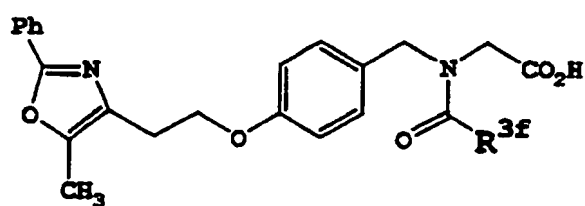
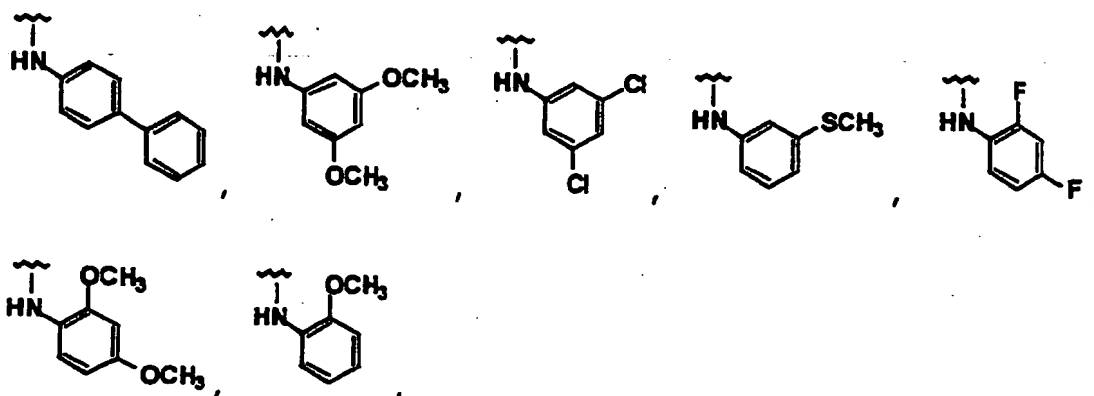


【化42】

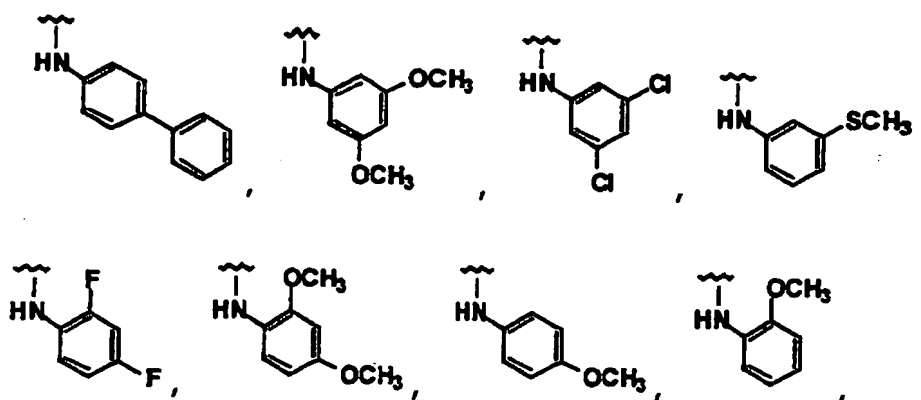
(ここで、 $R^{3f}$  =

【化43】



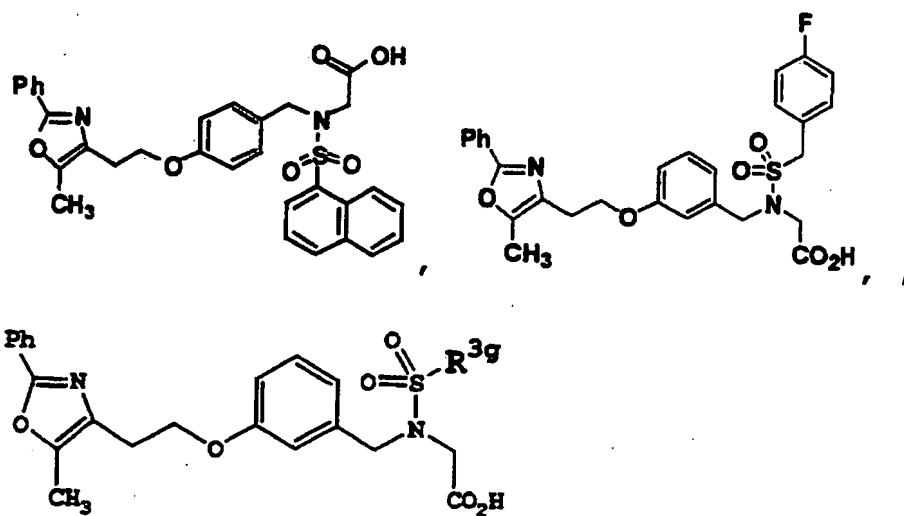


ここで  $R^{3f} =$



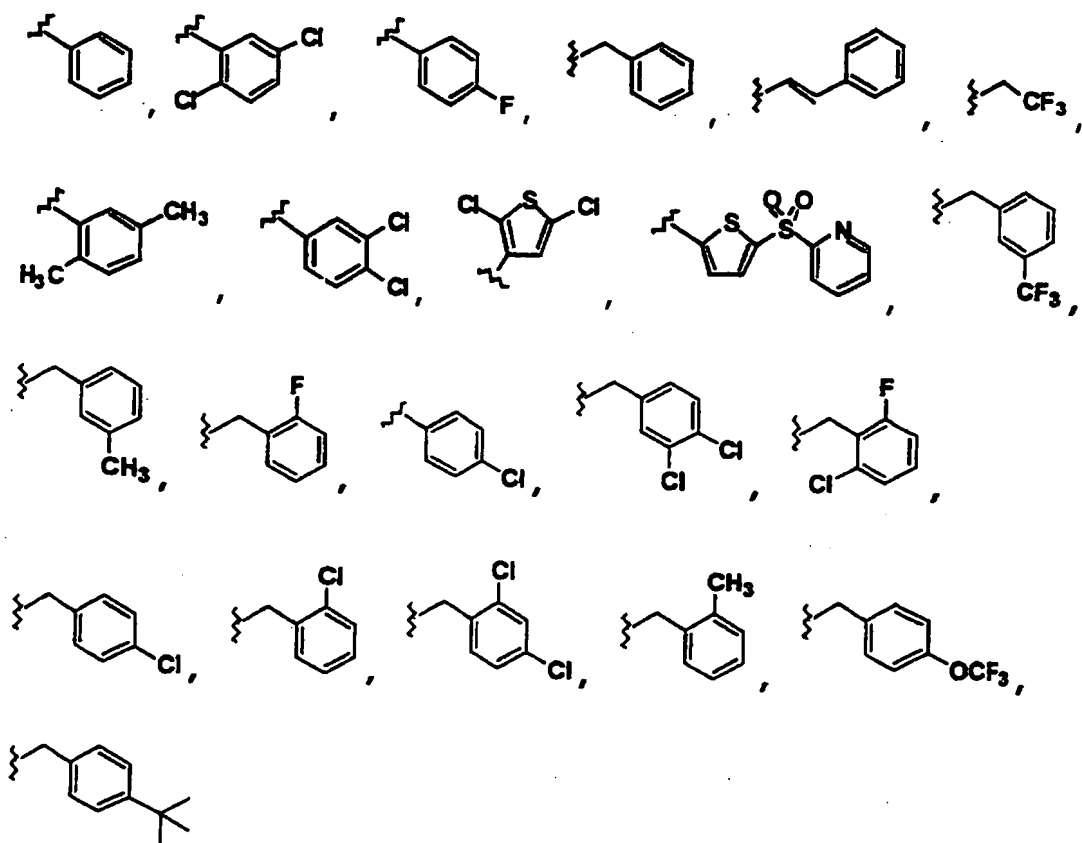
),

【化44】



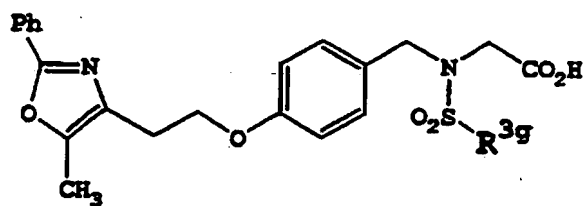
(ここで、 $\text{R}^{3g} =$

【化45】



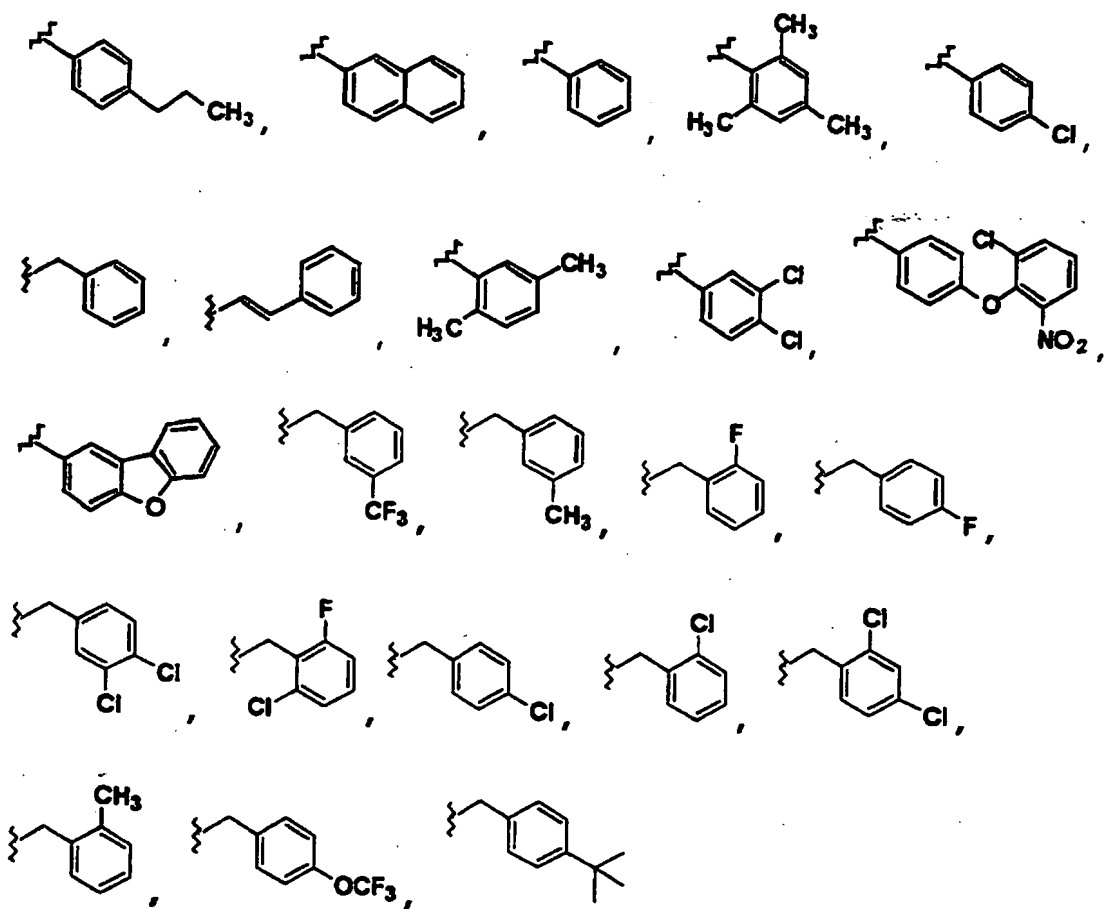
),

【化46】



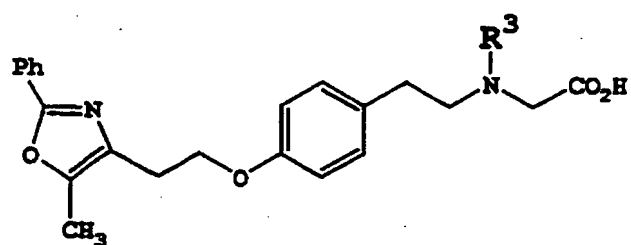
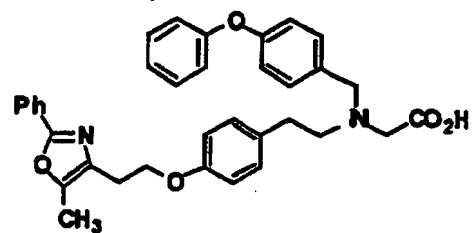
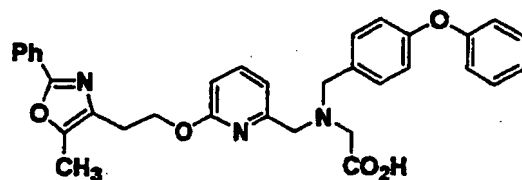
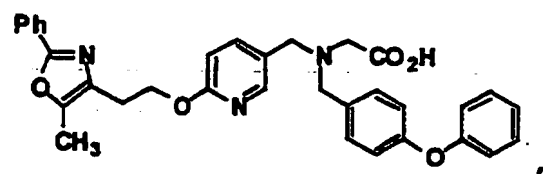
(ここで、 $R^{3g} =$

【化47】



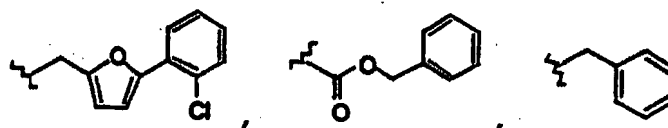
),

【化48】



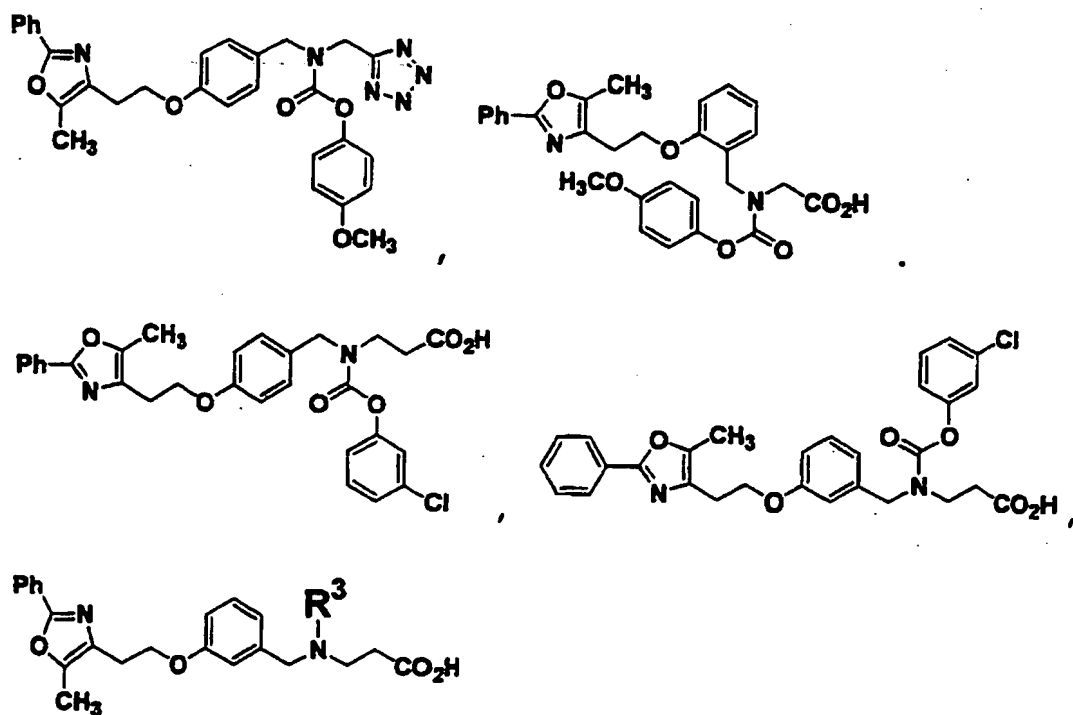
(ここで、 $R^3 =$

【化49】



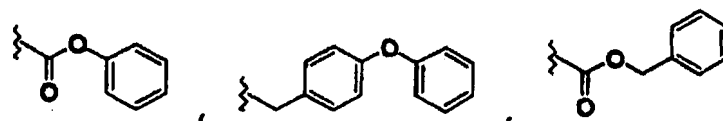
),

【化50】



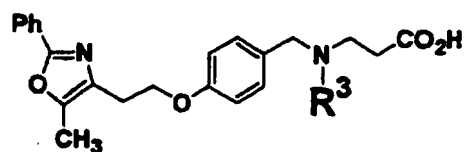
(ここで、 $R^3 =$

【化51】



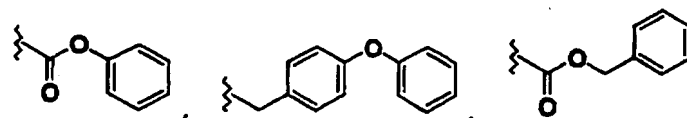
),

【化52】



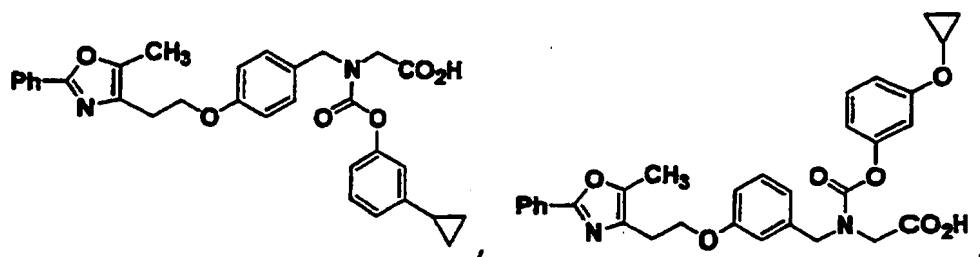
(ここで、 $R^3 =$

【化53】

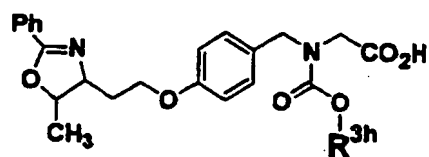
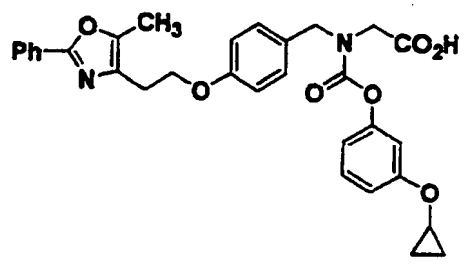


),

【化54】

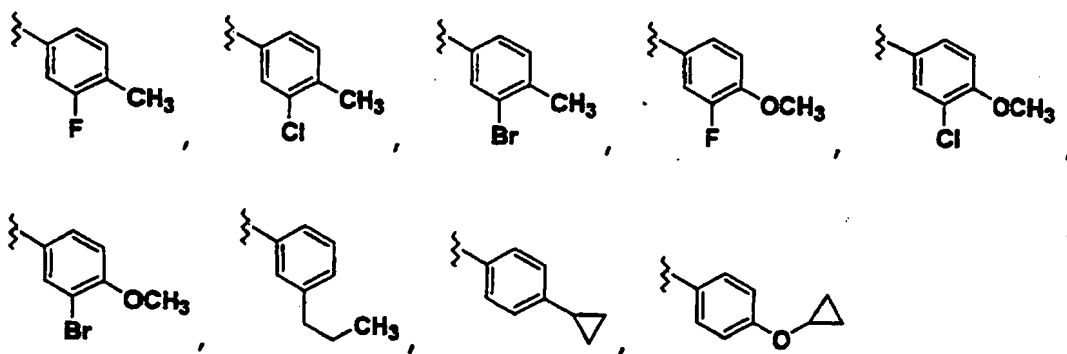


【化55】



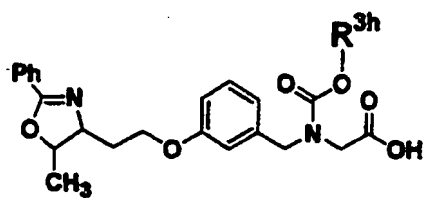
(ここで、 $R^{3h} =$

【化56】



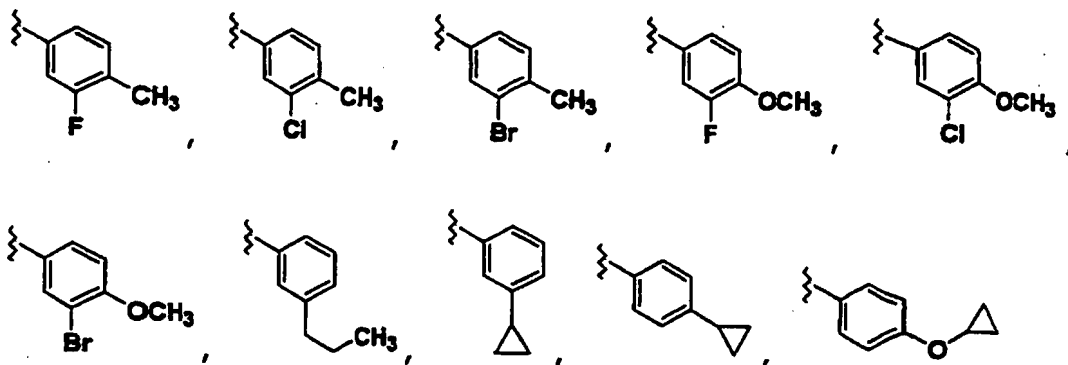
),

【化57】



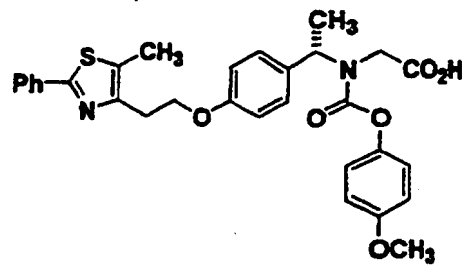
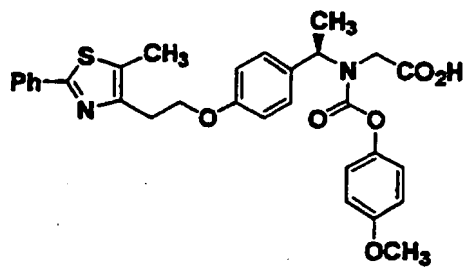
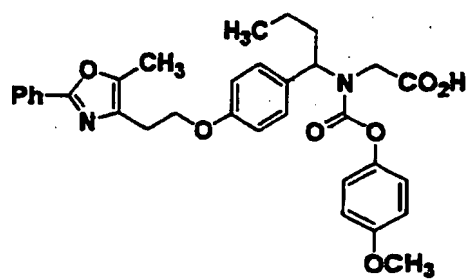
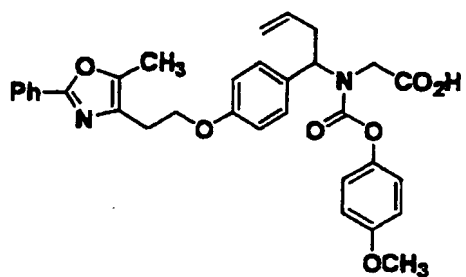
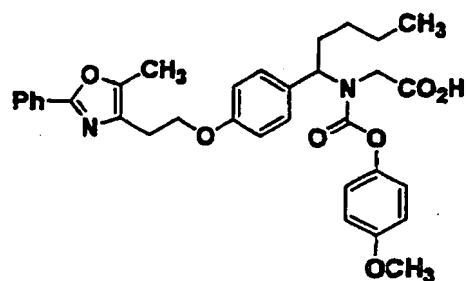
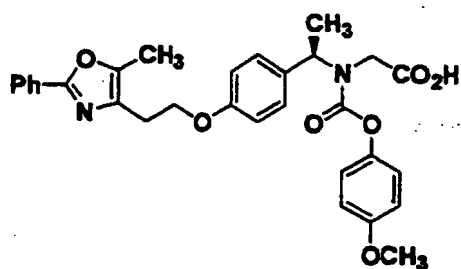
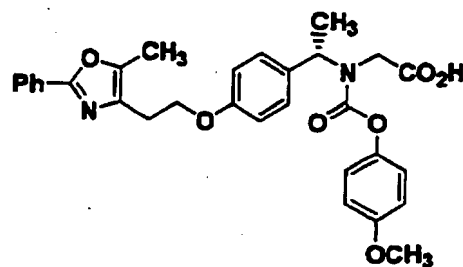
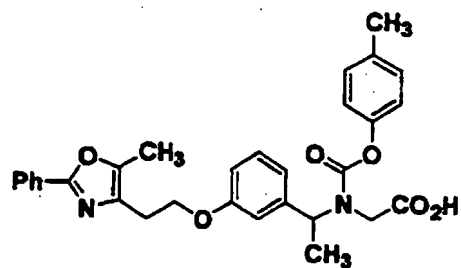
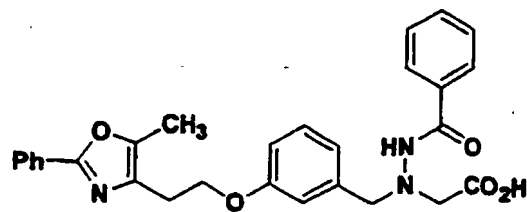
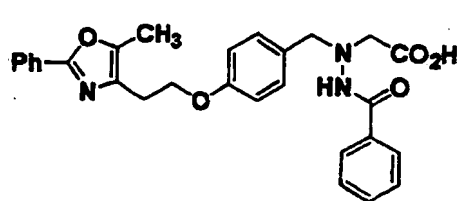
(ここで、 $R^{3h} =$

【化58】



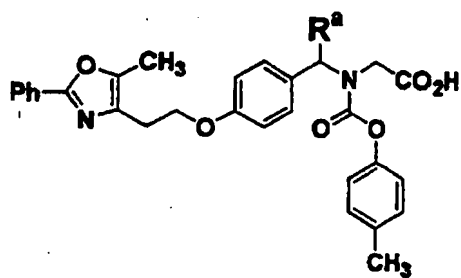
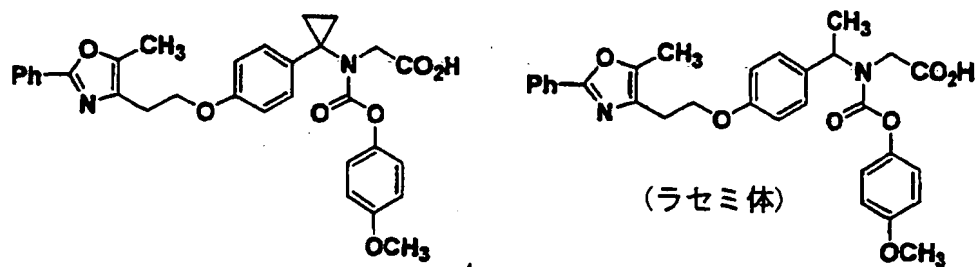
),

【化59】



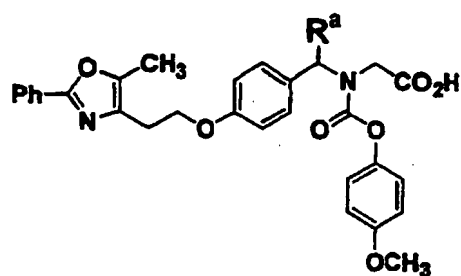
【化60】





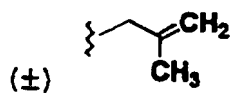
(ここで、 $R^a = (\pm) -Me, (\pm) n-Bu$ ),

【化61】



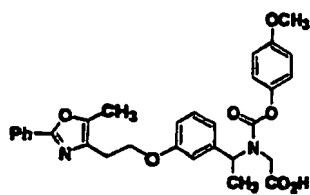
(ここで、 $R^a = (\pm) Et, (\pm) i-Bu$ ,

【化62】

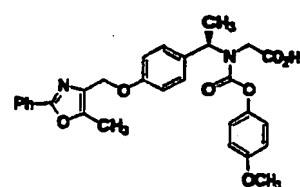
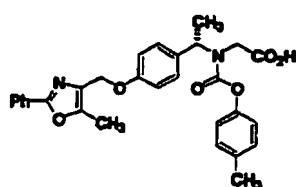
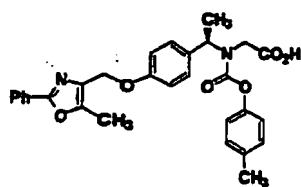
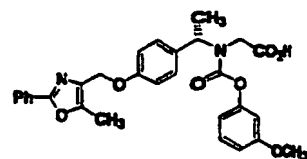
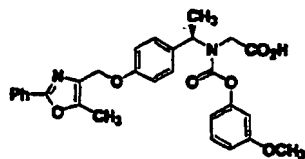


),

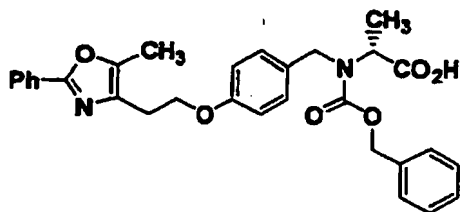
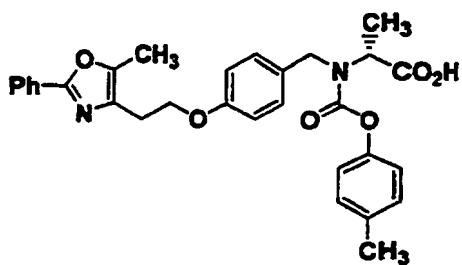
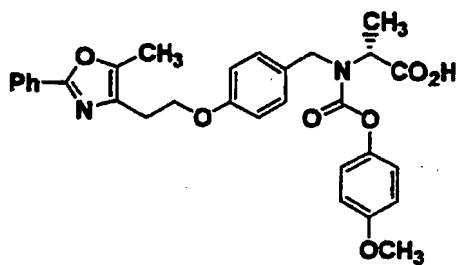
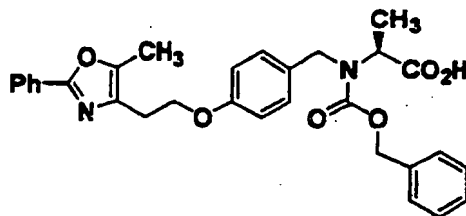
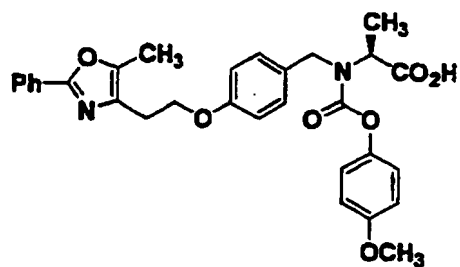
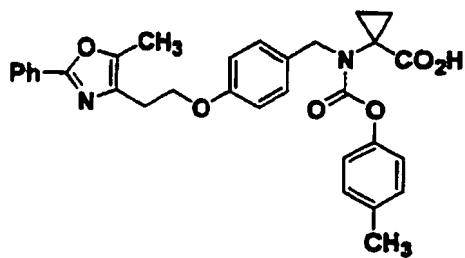
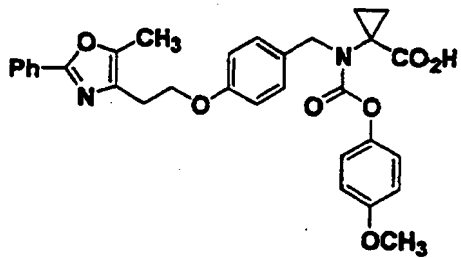
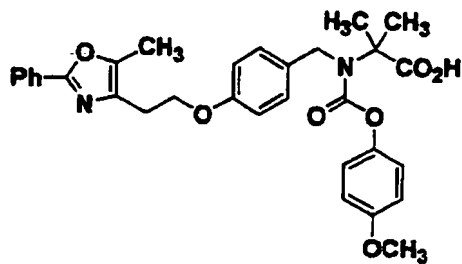
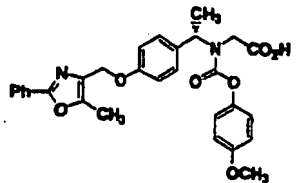
【化63】



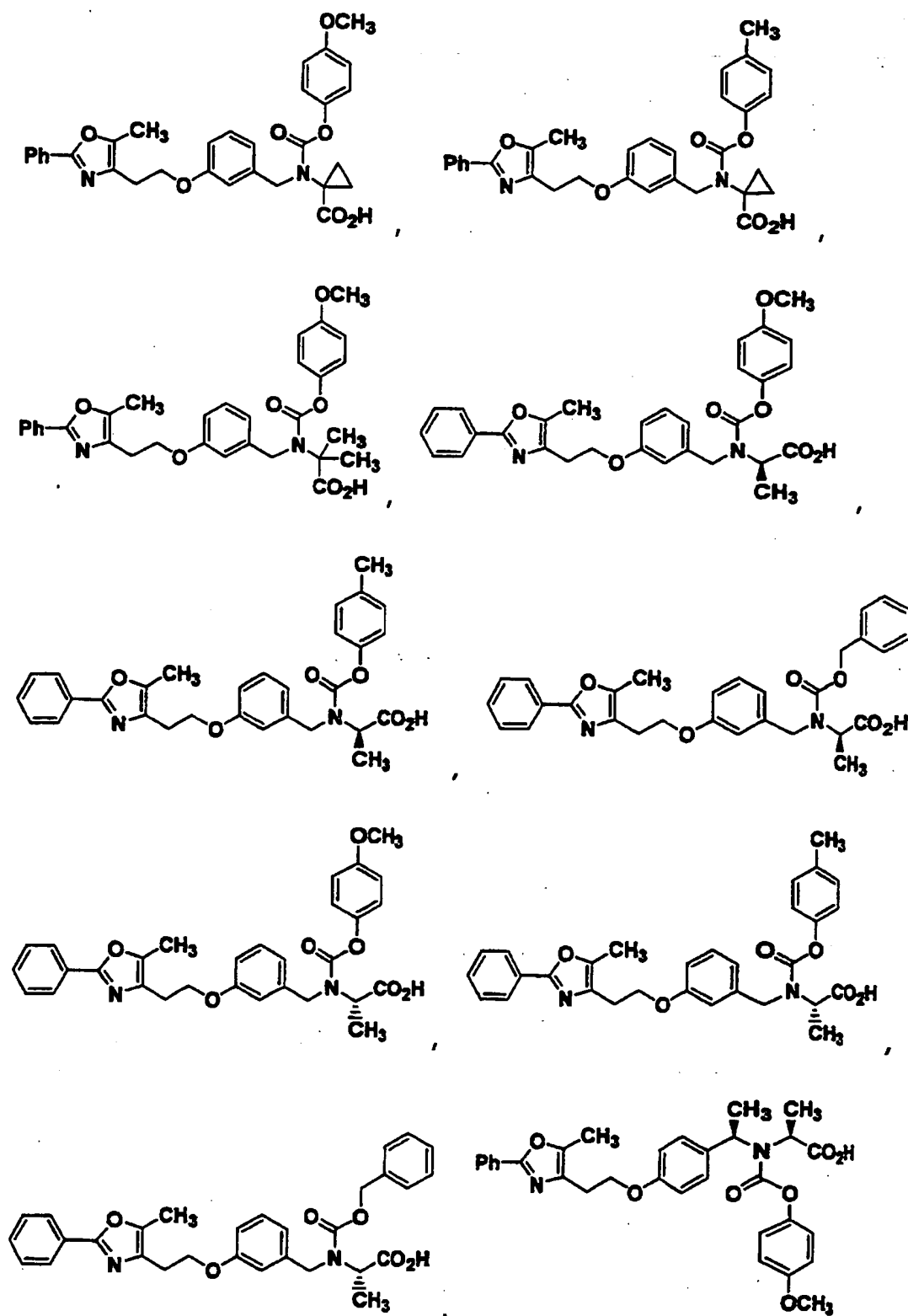
(±)



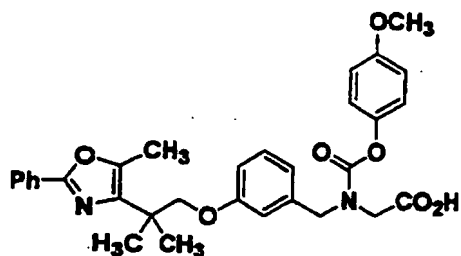
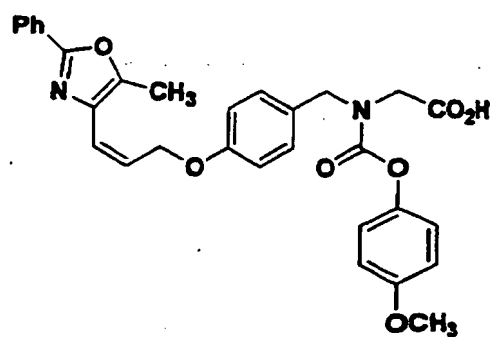
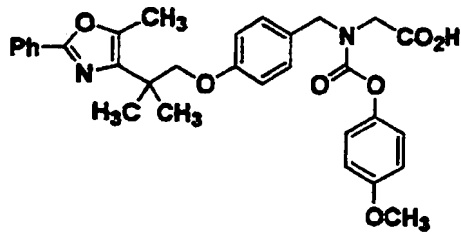
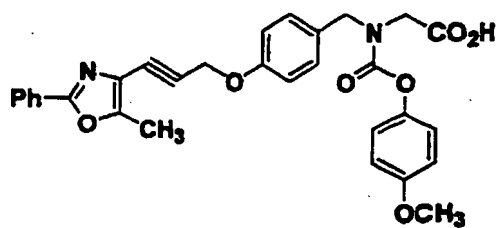
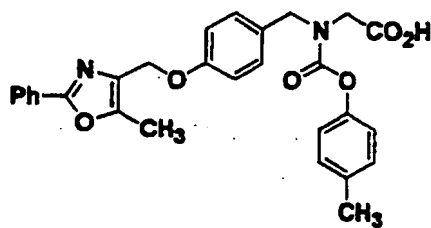
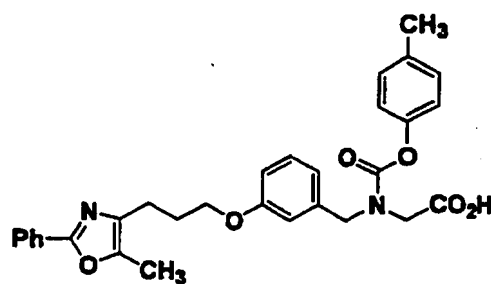
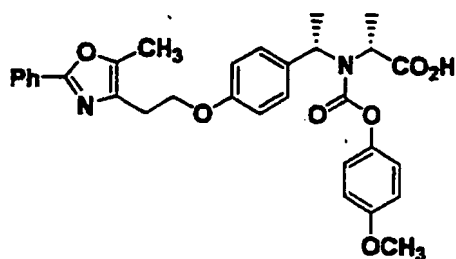
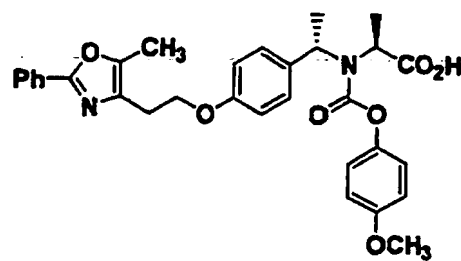
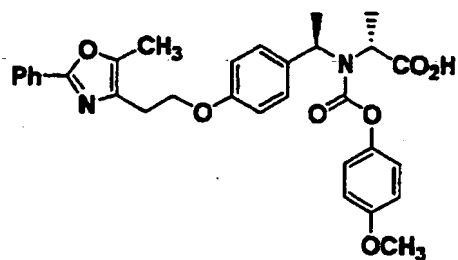
【化64】

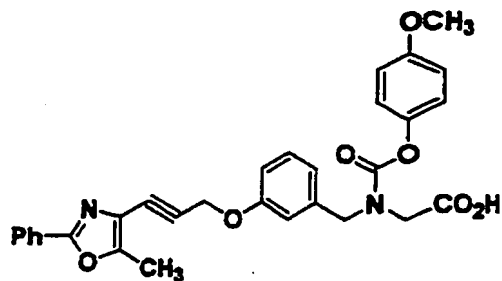
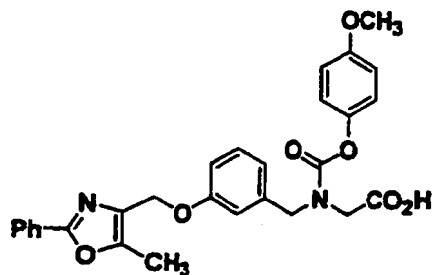
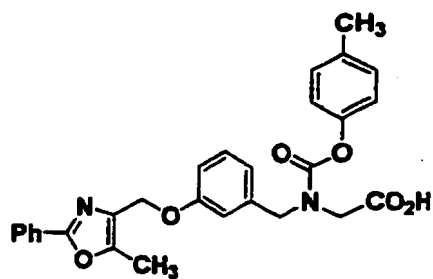
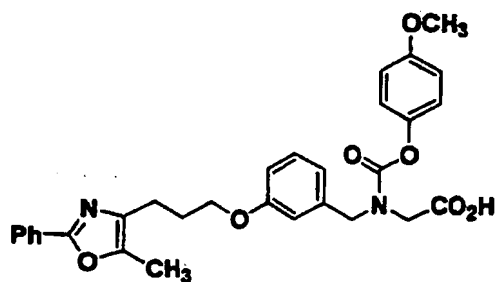
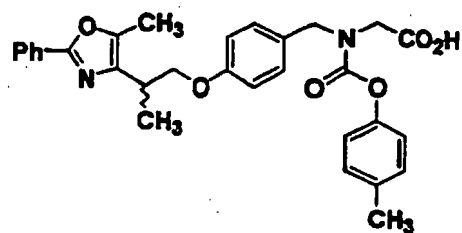
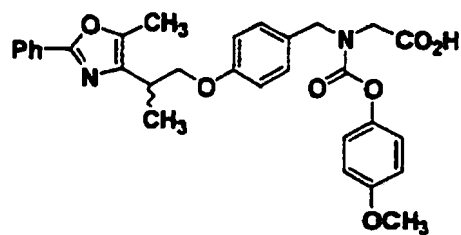
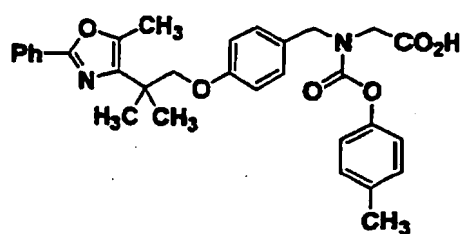
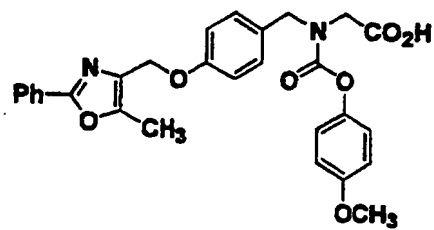
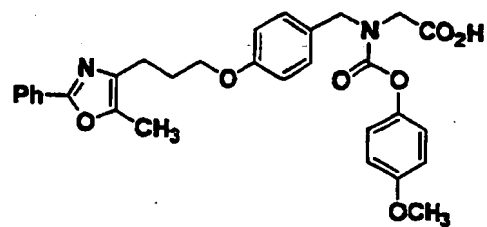
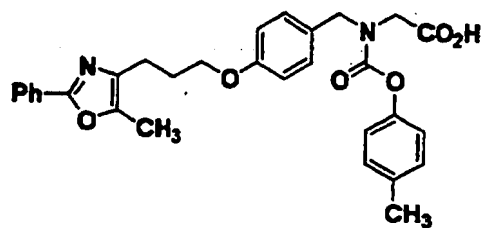


【化65】

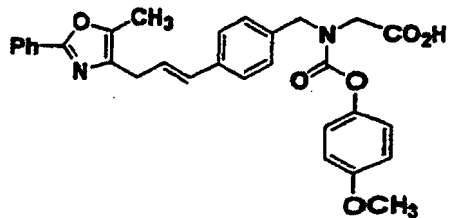
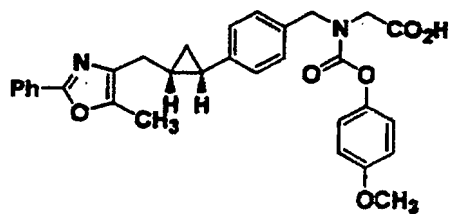
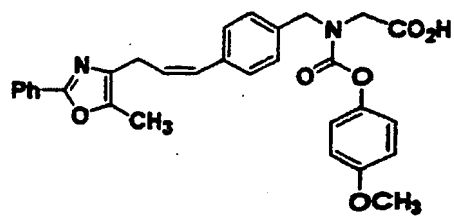
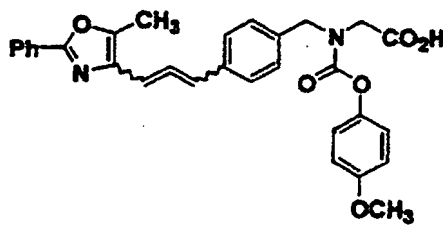
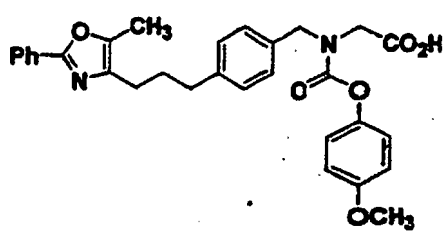
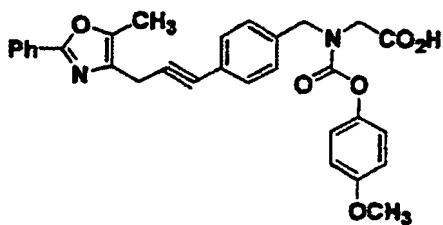
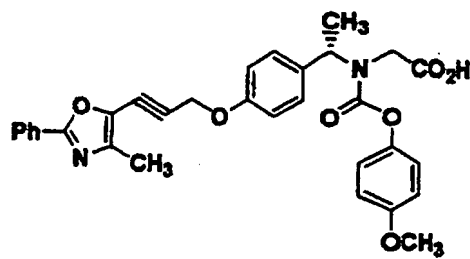
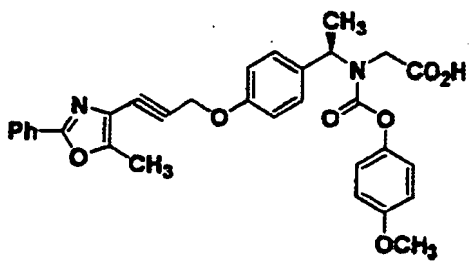
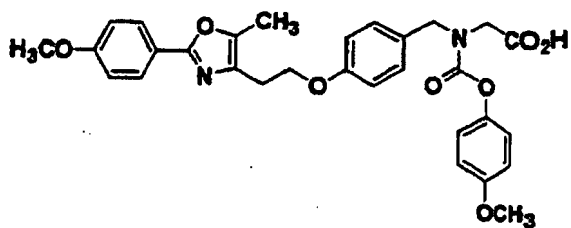
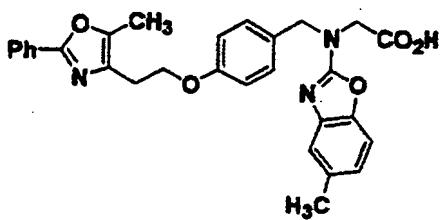
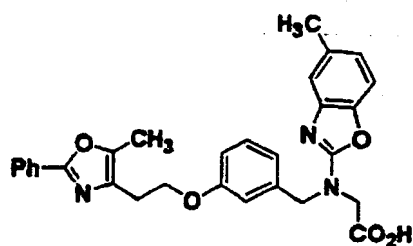
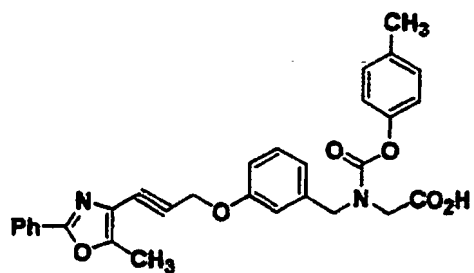


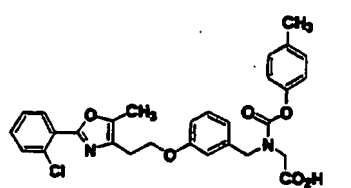
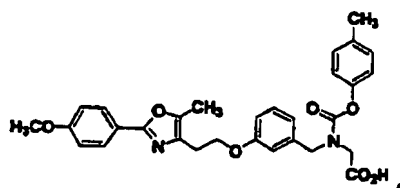
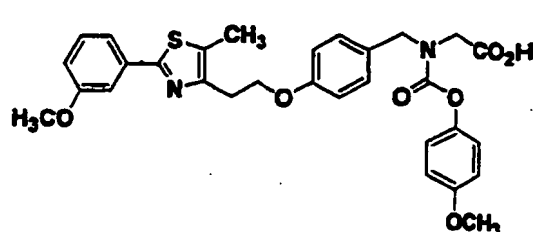
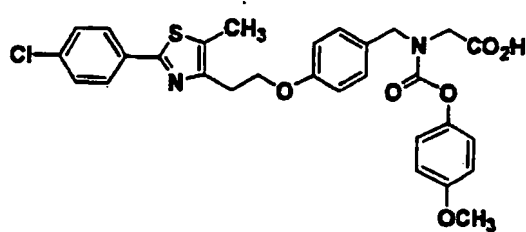
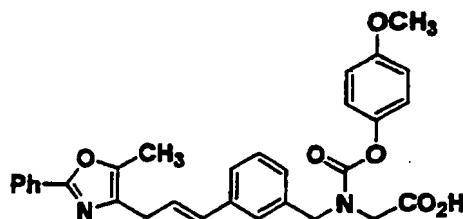
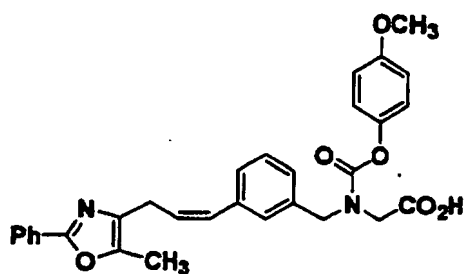
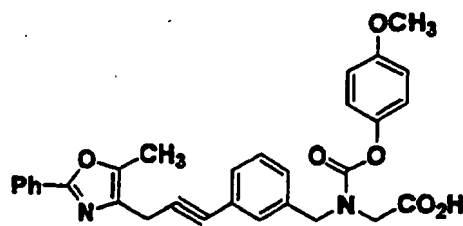
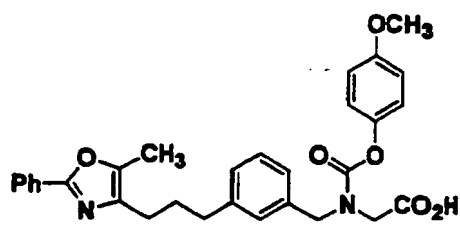
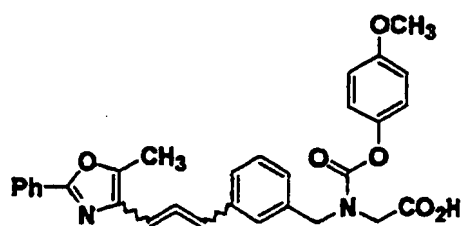
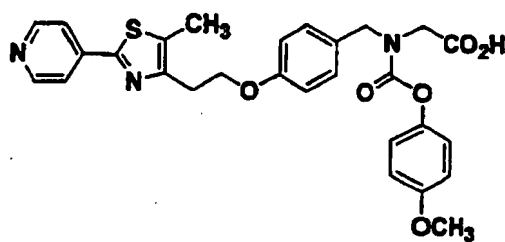
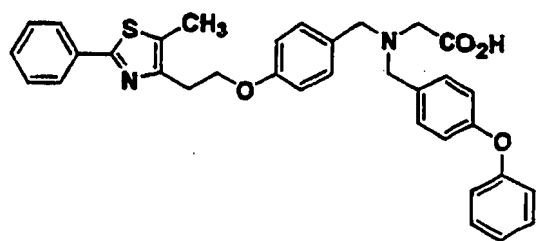
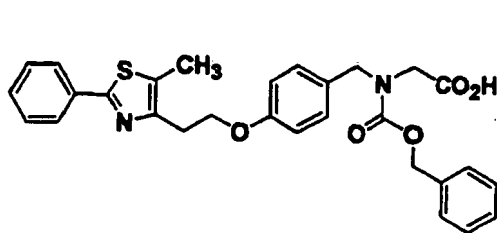
【化66】





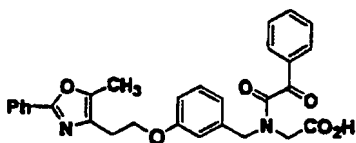
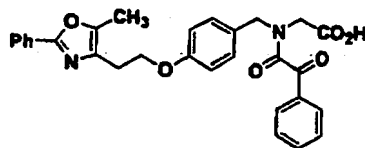
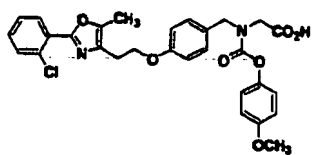
【化68】





【化70】

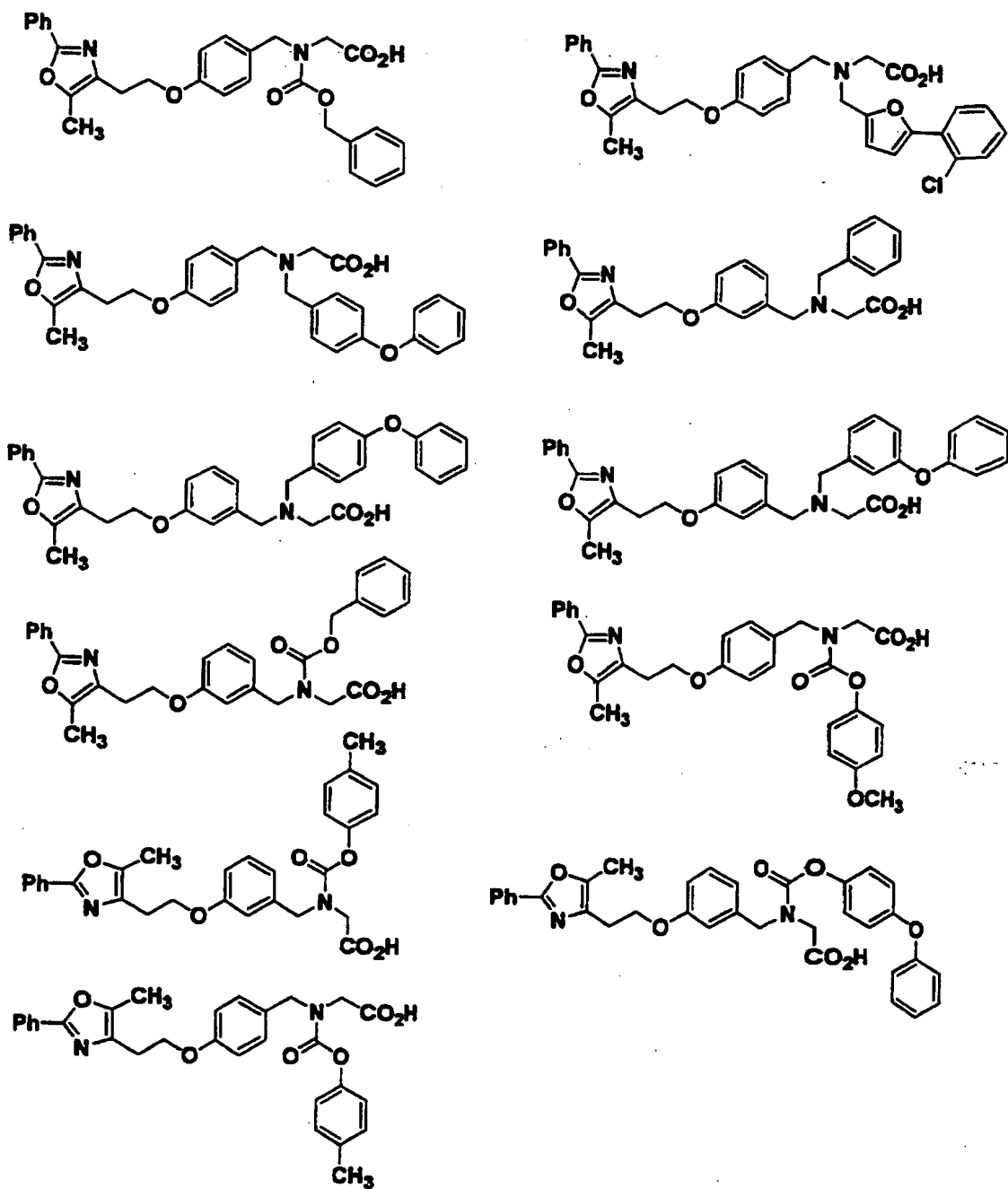




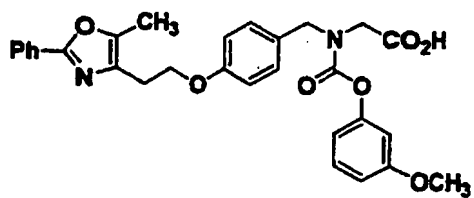
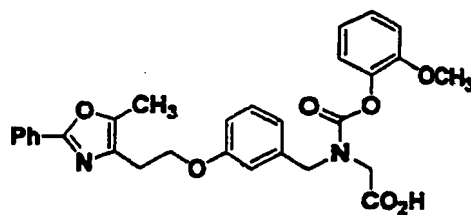
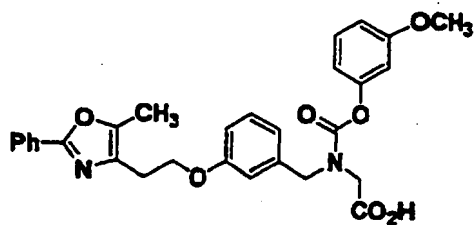
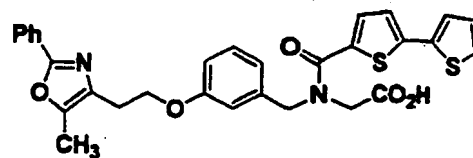
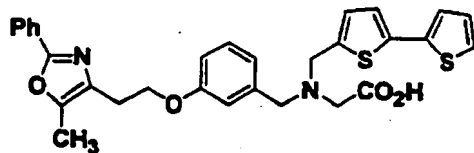
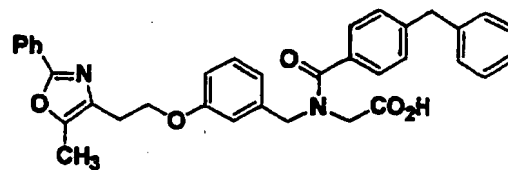
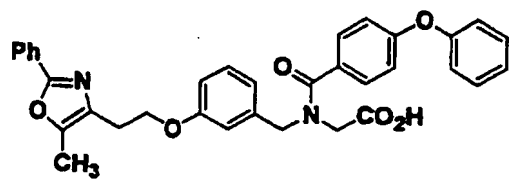
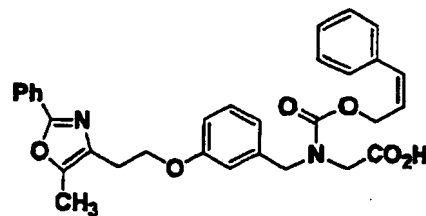
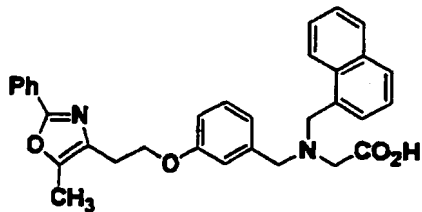
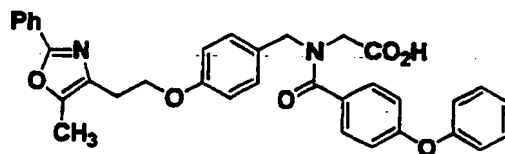
で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項17】 式：

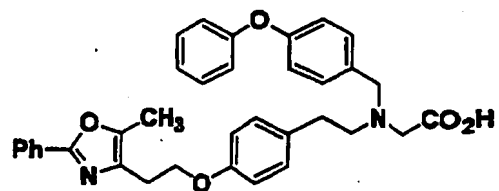
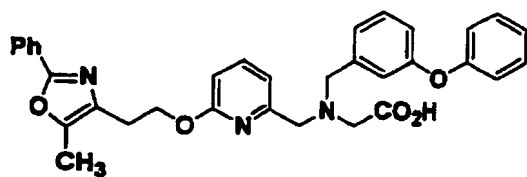
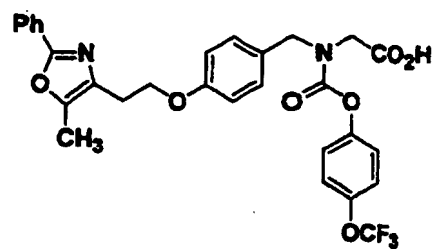
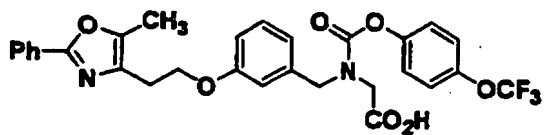
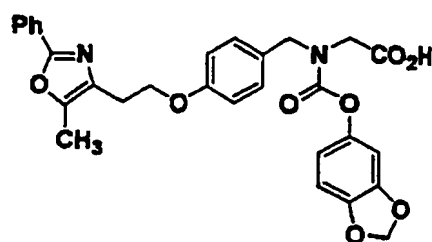
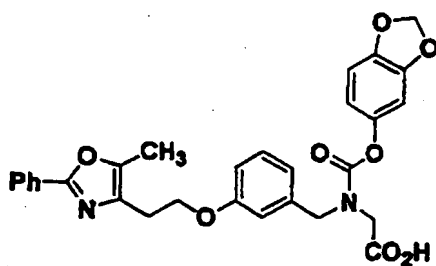
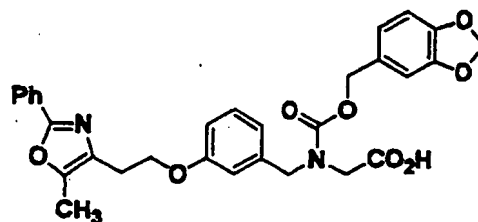
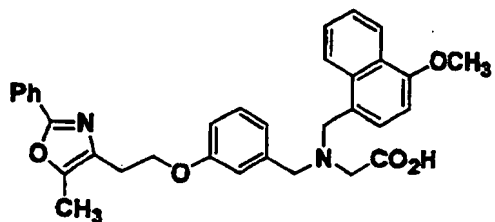
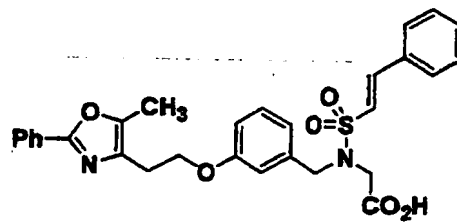
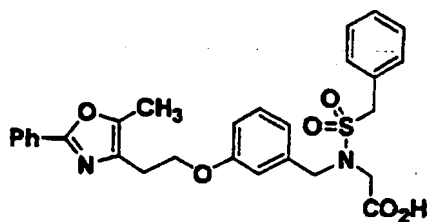
【化71】



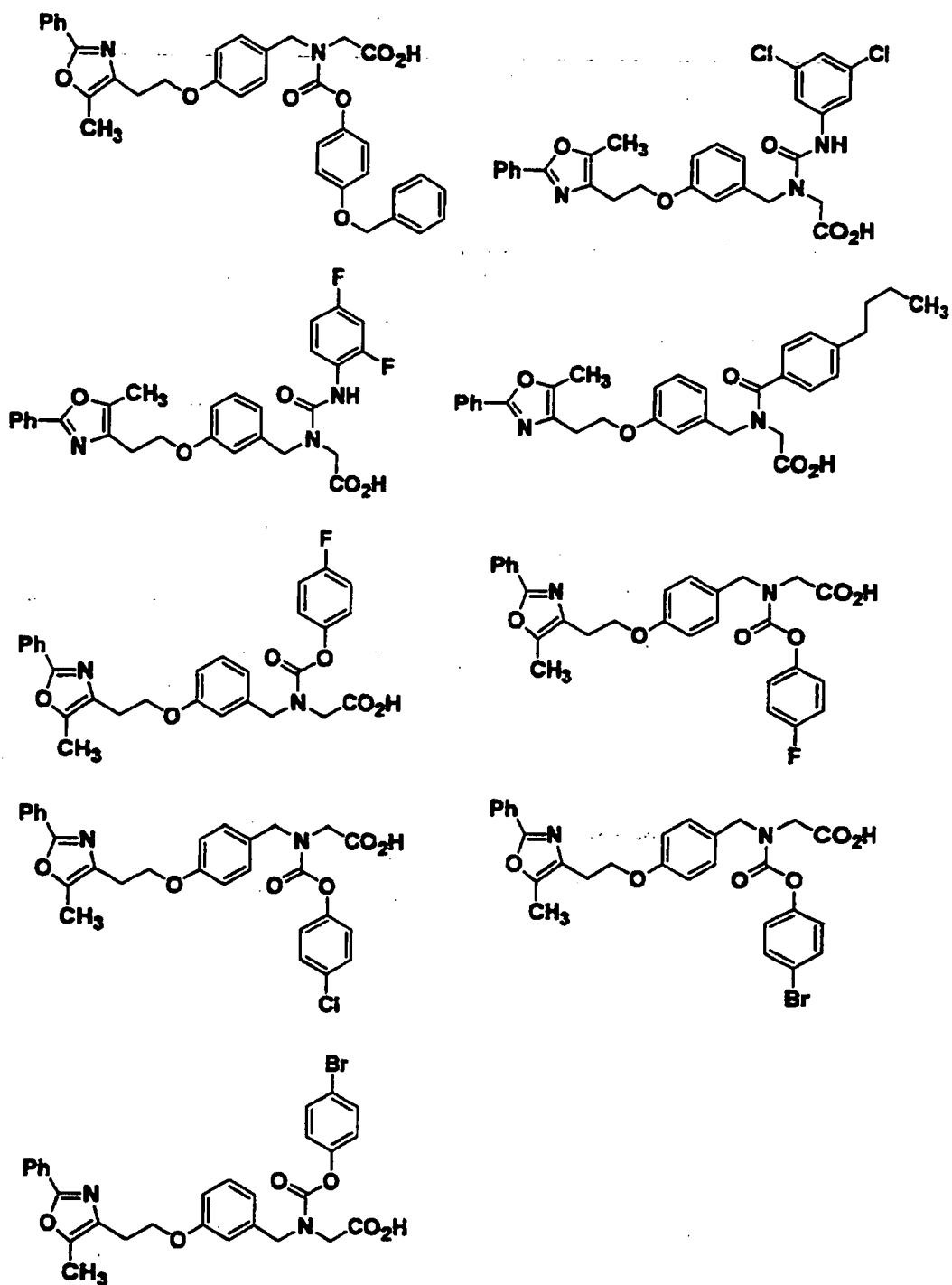
【化72】



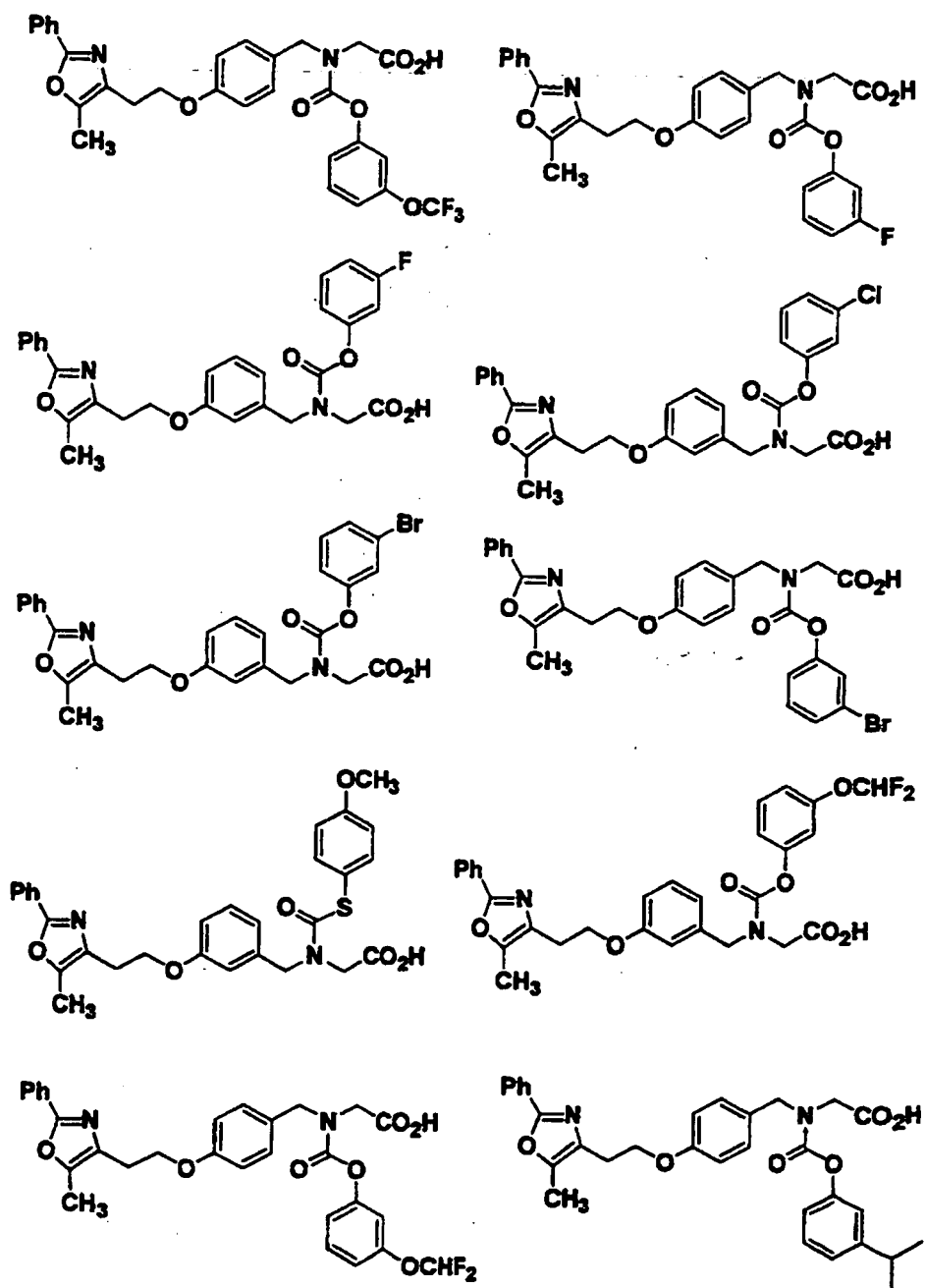
【化7 3】



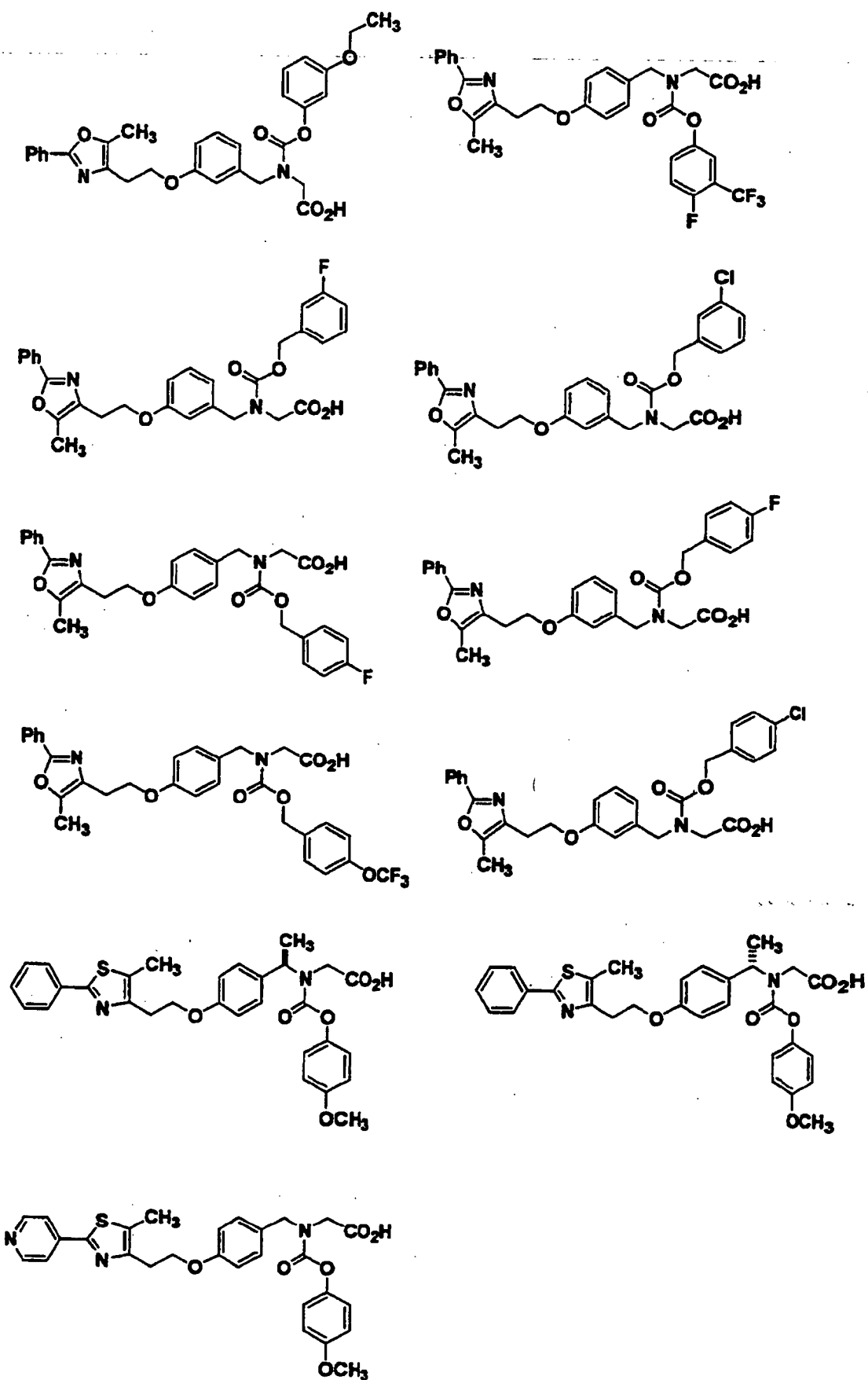
【化74】



【化75】

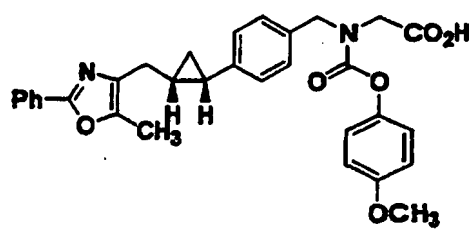
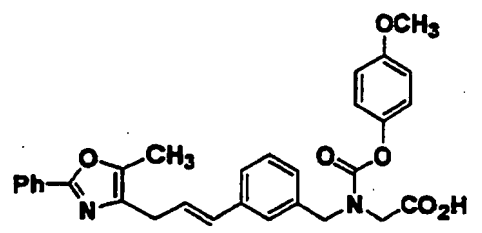
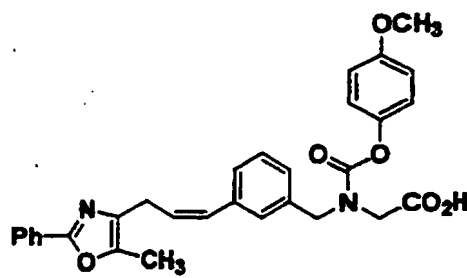
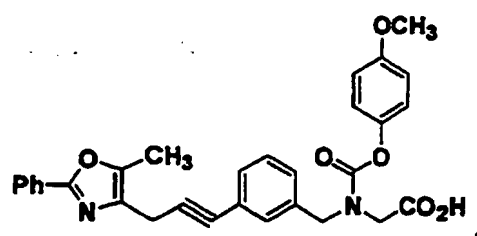
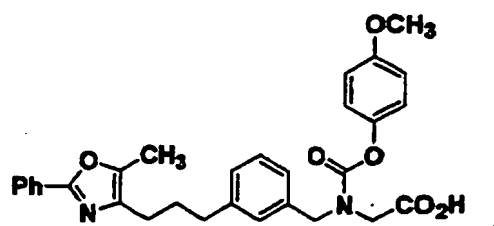
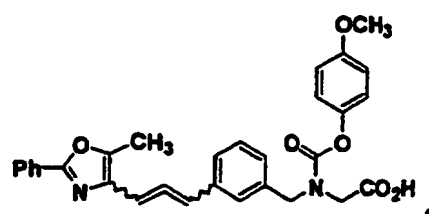
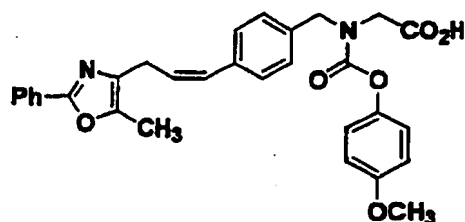
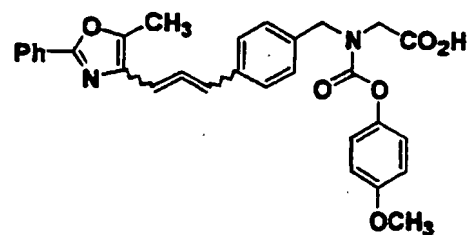
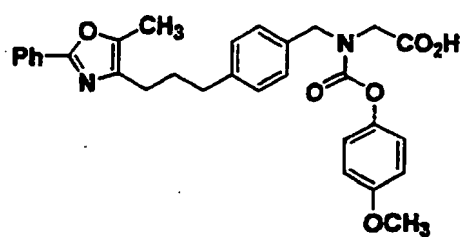


【化76】



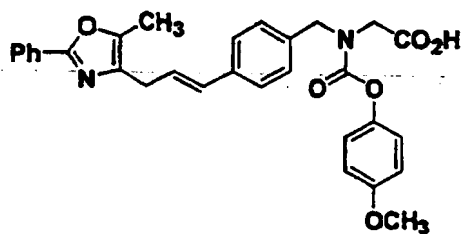
で示される請求項1に記載の化合物。

【化7 7】



【化7 8】

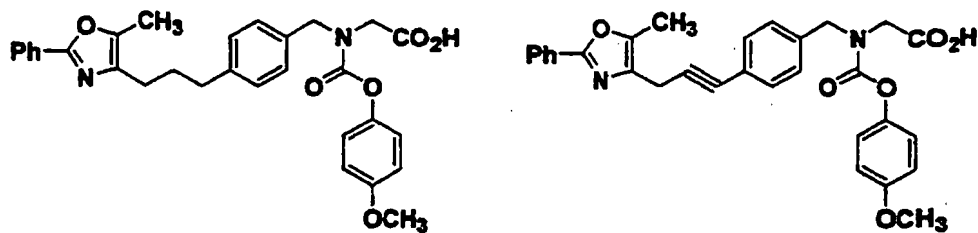




で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項19】 式：

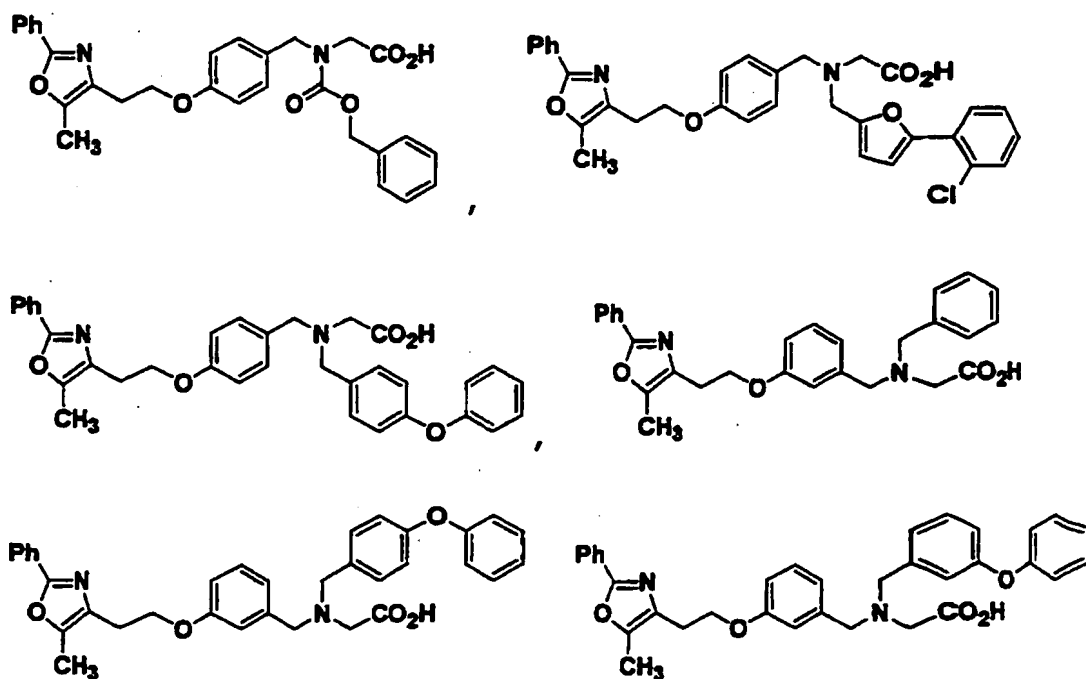
【化79】



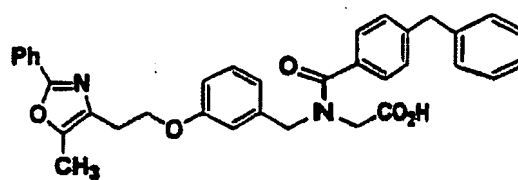
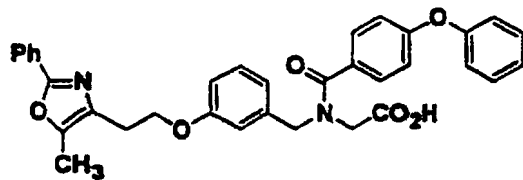
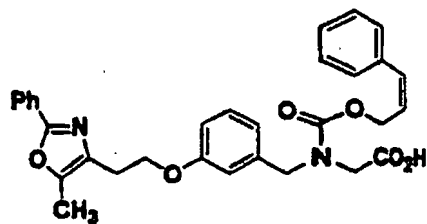
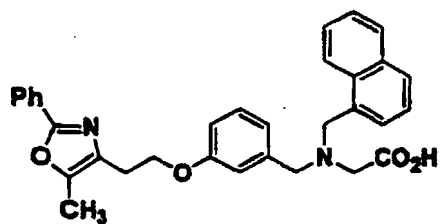
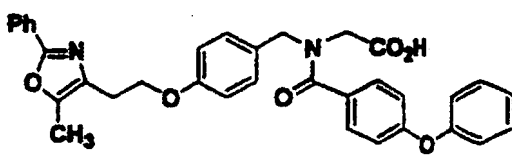
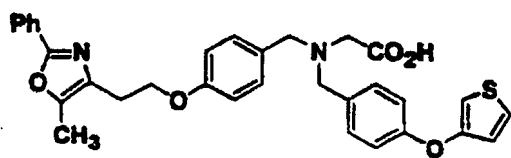
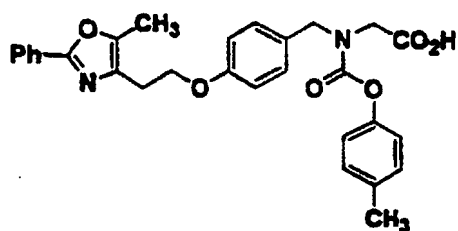
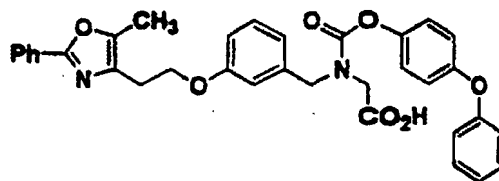
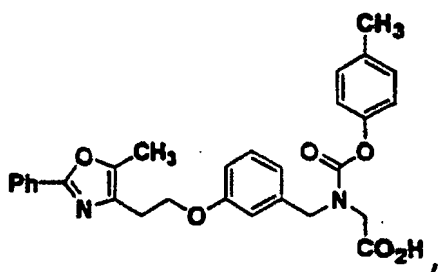
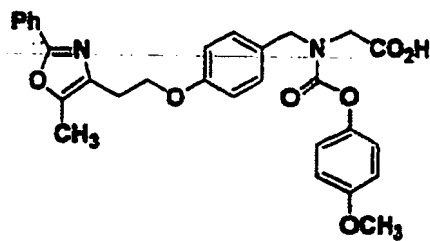
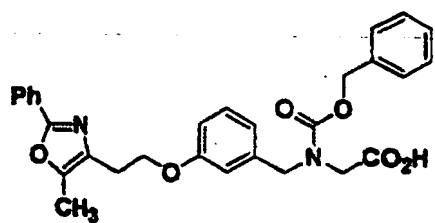
で示される請求項1に記載の化合物。

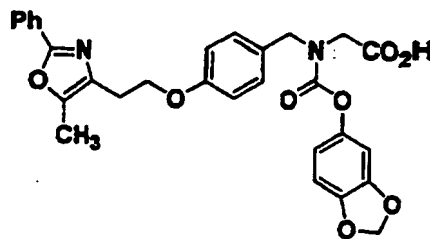
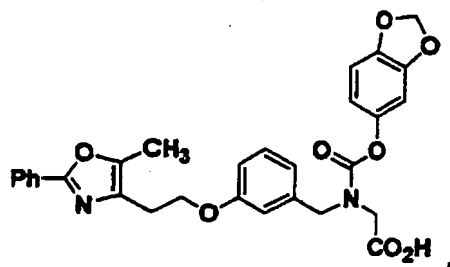
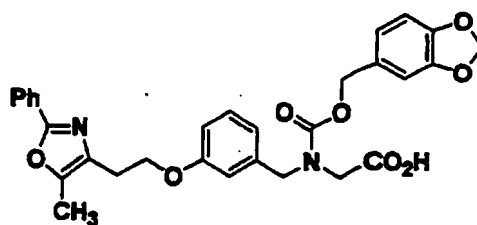
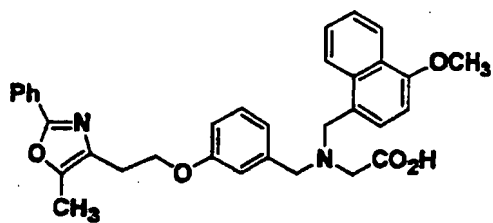
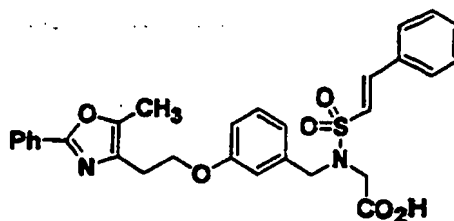
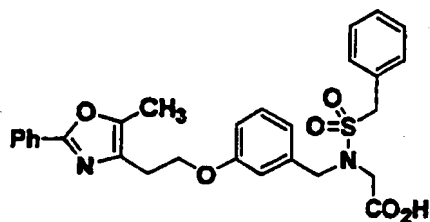
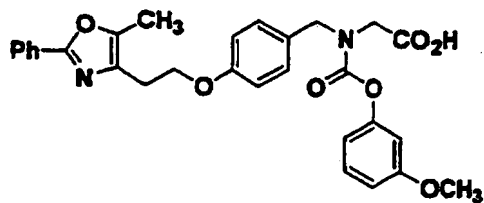
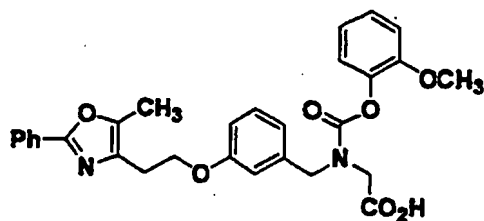
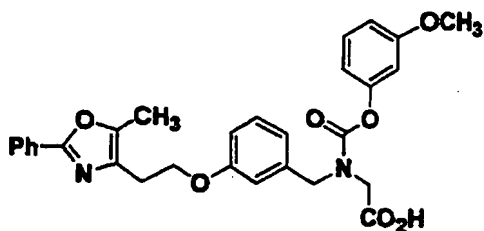
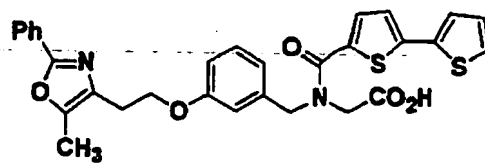
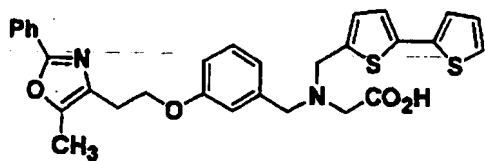
【請求項20】 式：

【化80】

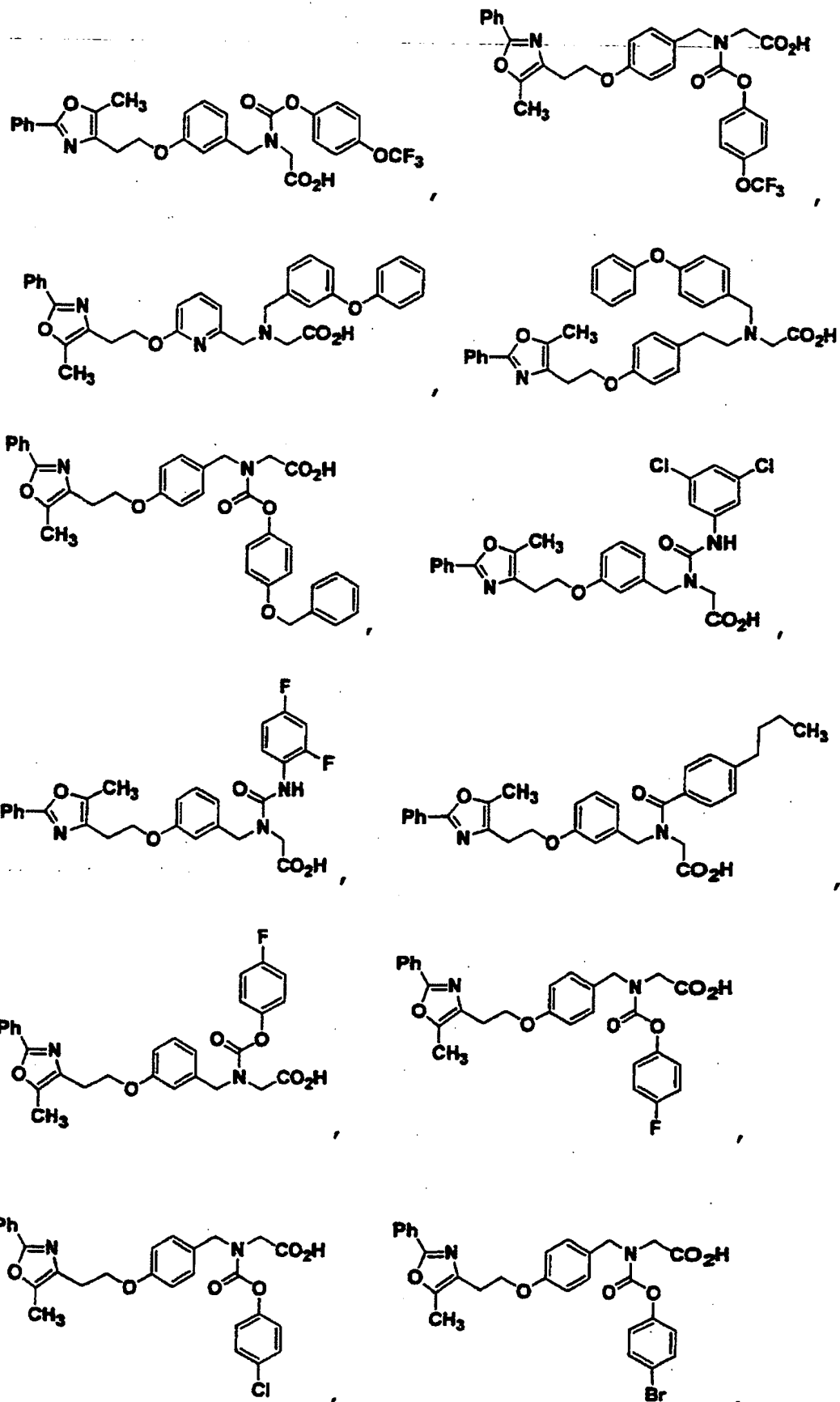


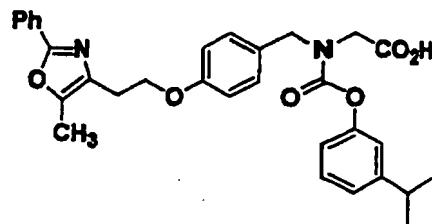
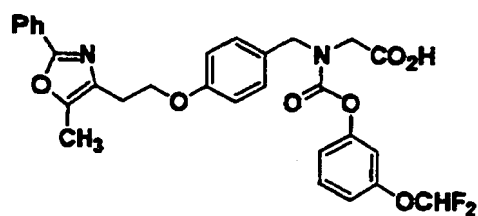
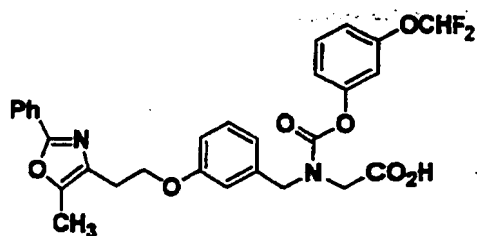
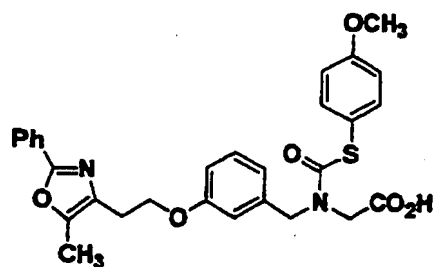
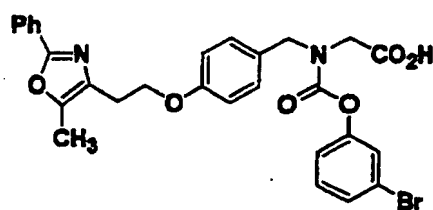
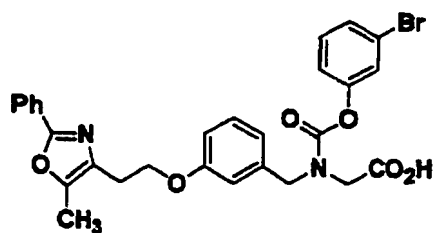
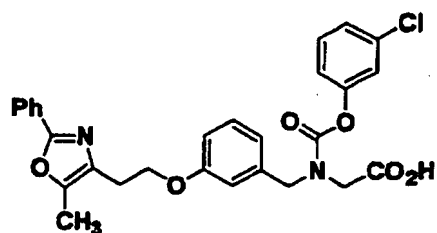
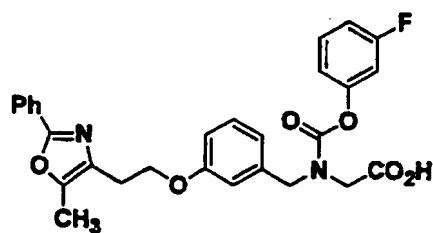
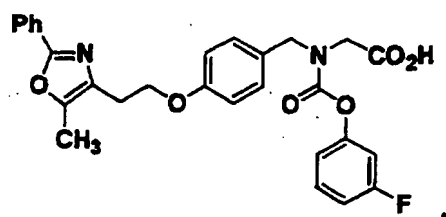
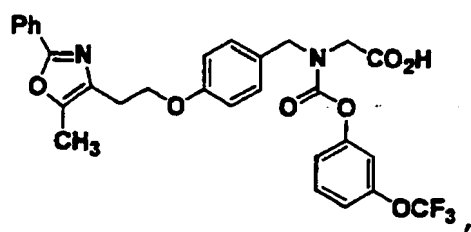
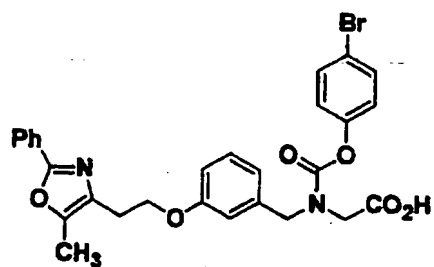
【化81】

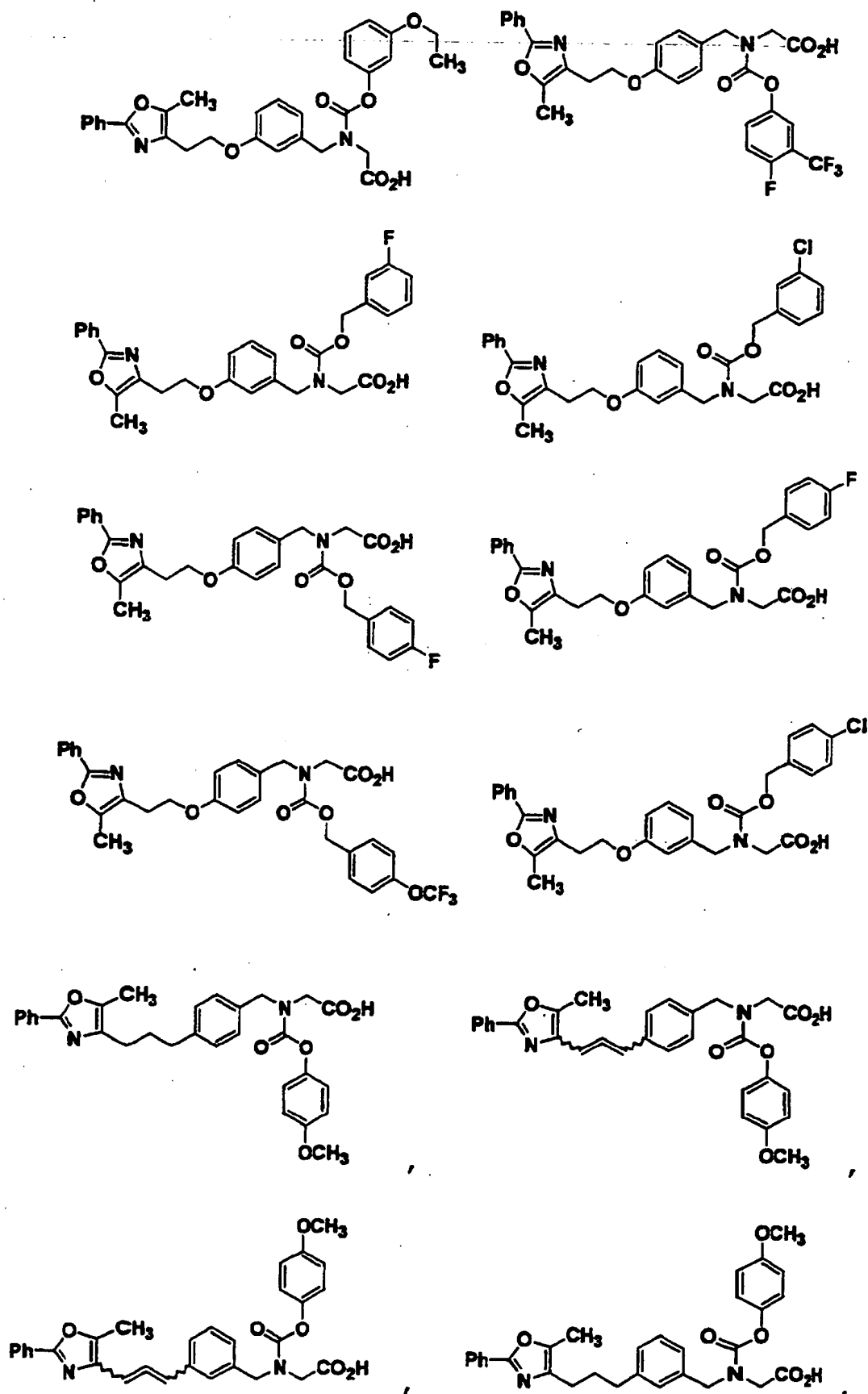


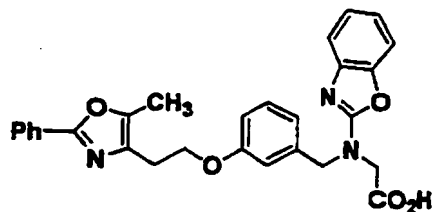
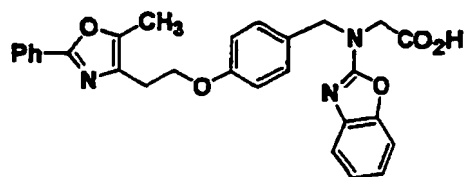
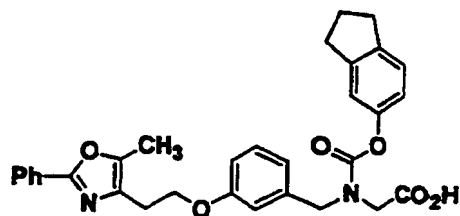
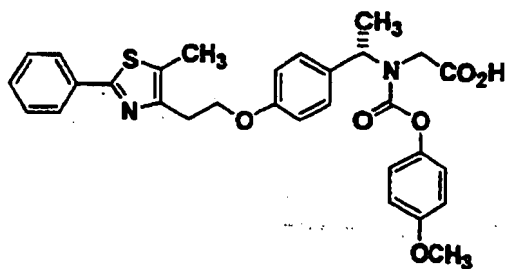
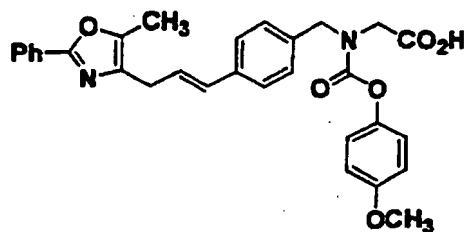
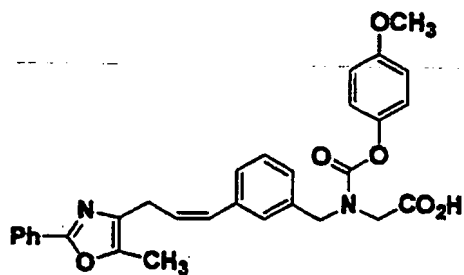


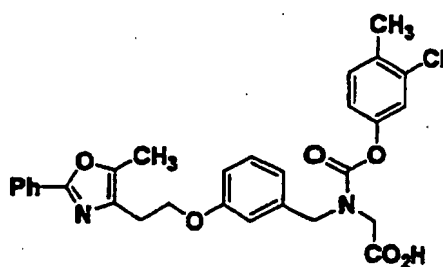
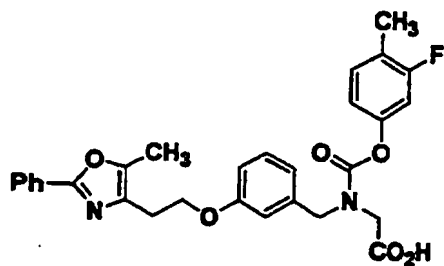
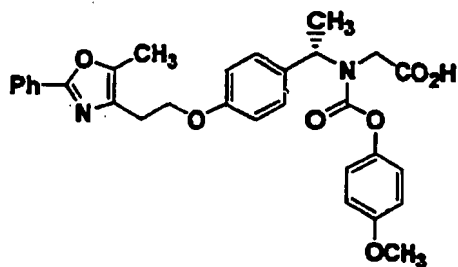
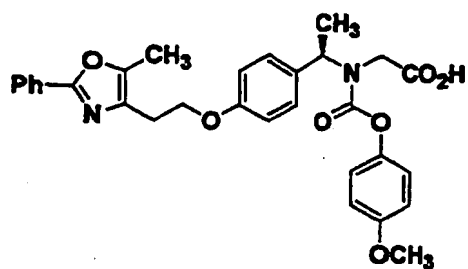
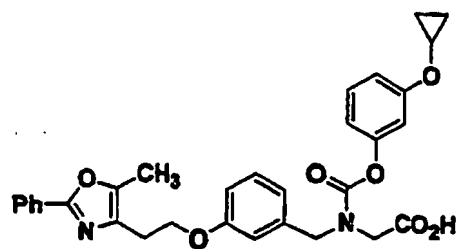
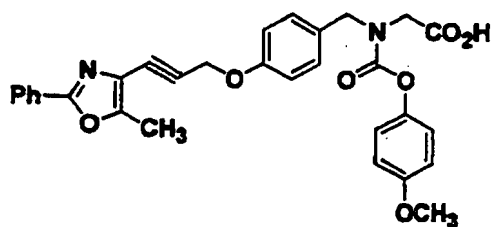
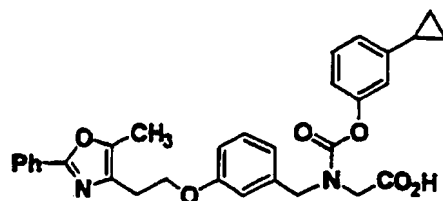
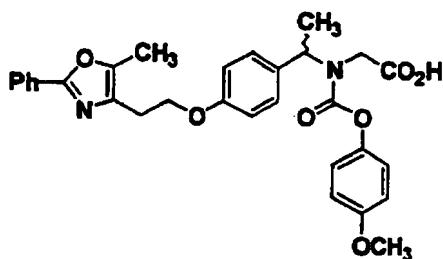
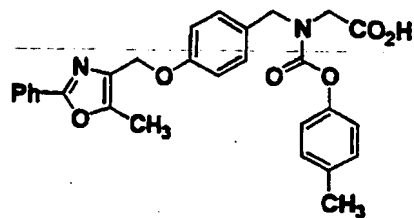
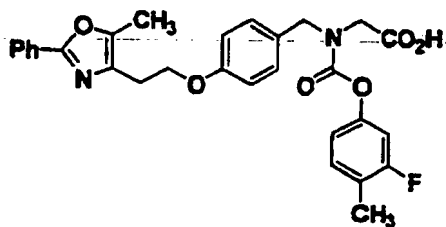
【化83】



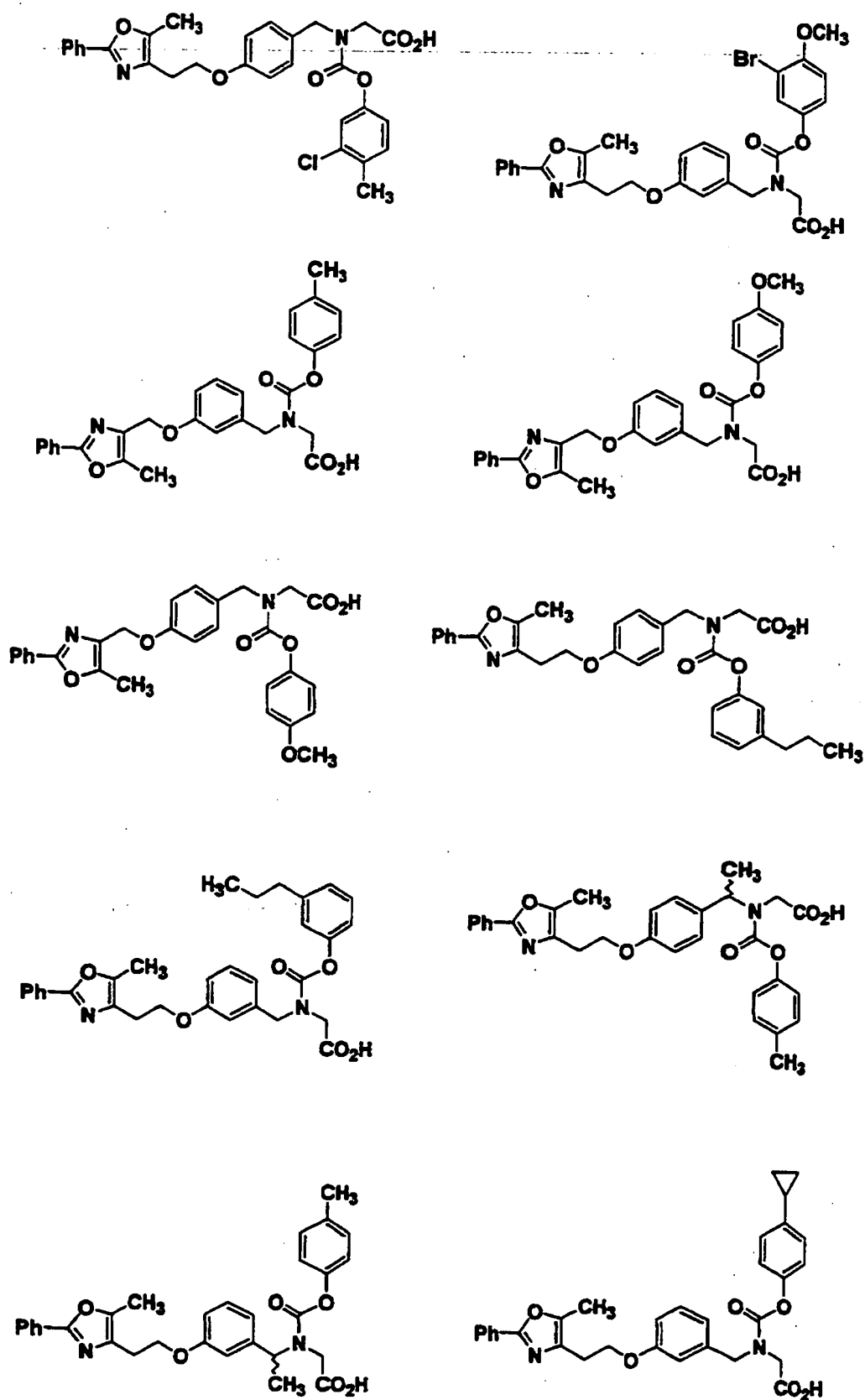


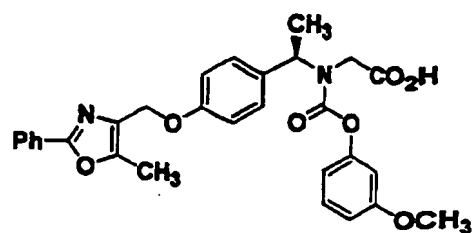
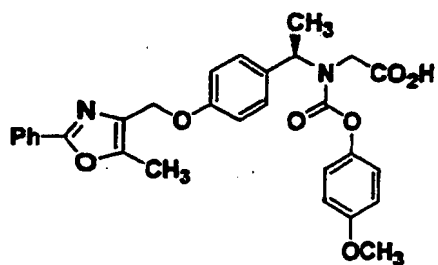
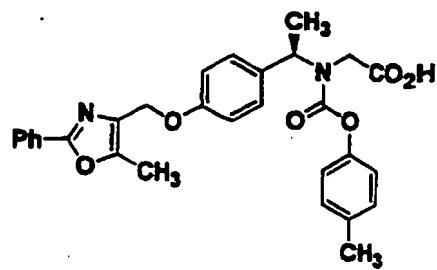
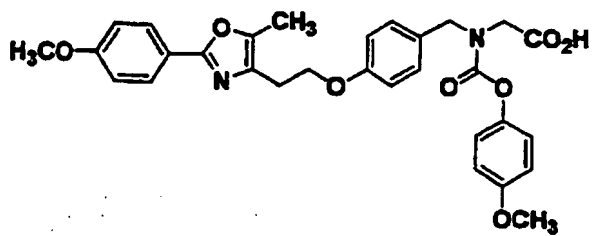
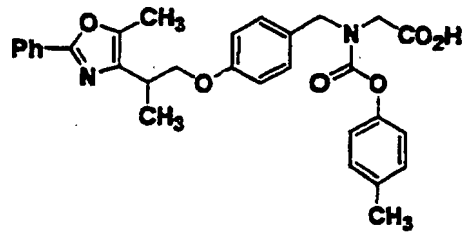
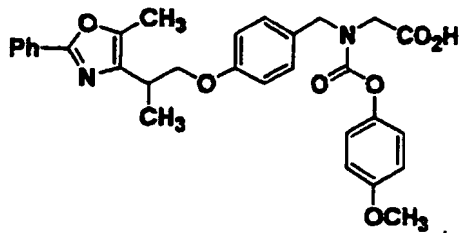
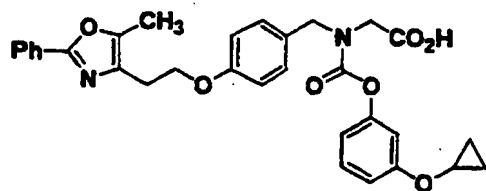
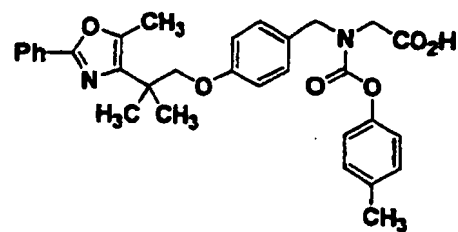
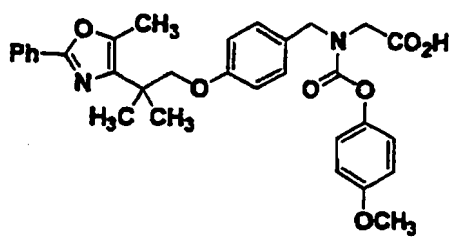
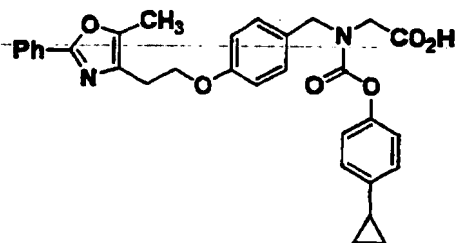
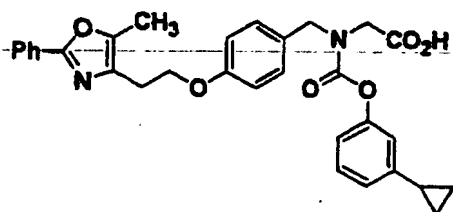








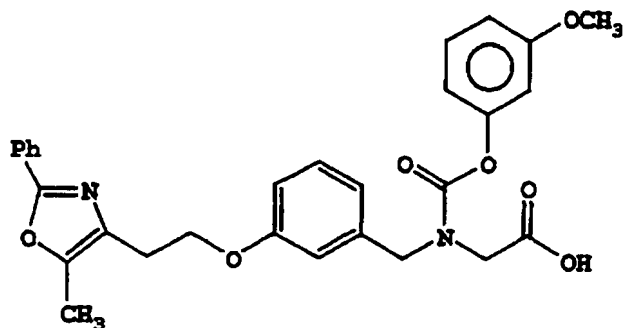




で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項23】 式：

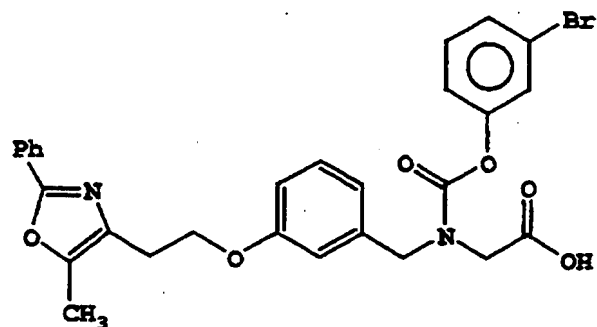
【化93】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項24】 式：

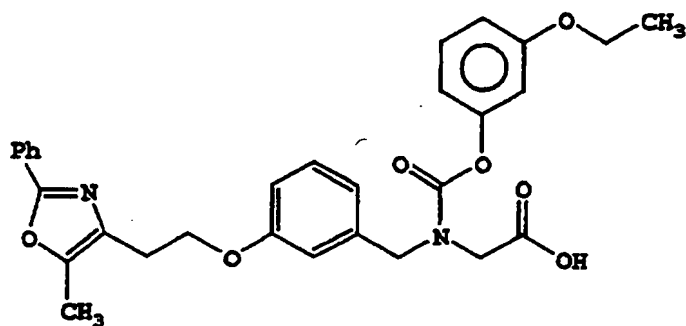
【化94】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項25】 式：

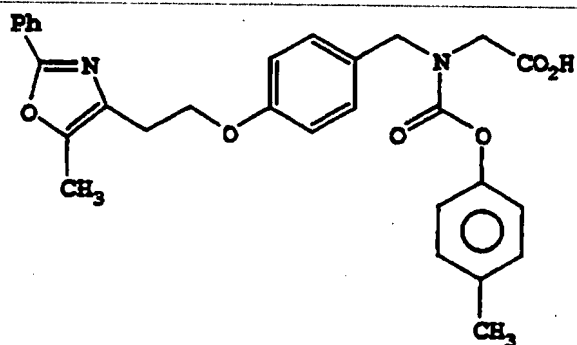
【化95】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項26】 式：

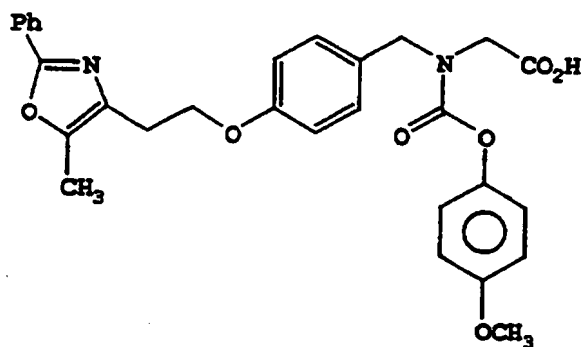
## 【化96】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項27】 式：

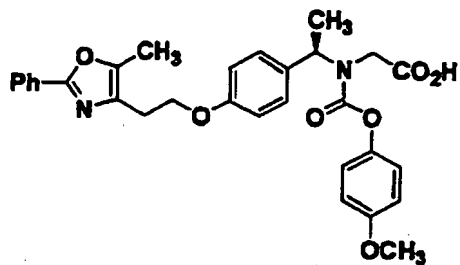
## 【化97】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項28】 式：

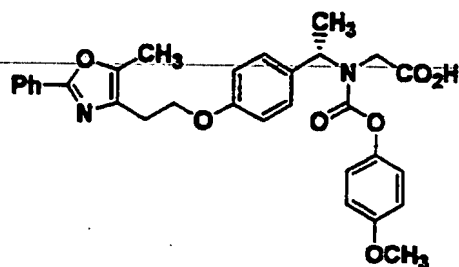
## 【化98】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項29】 式：

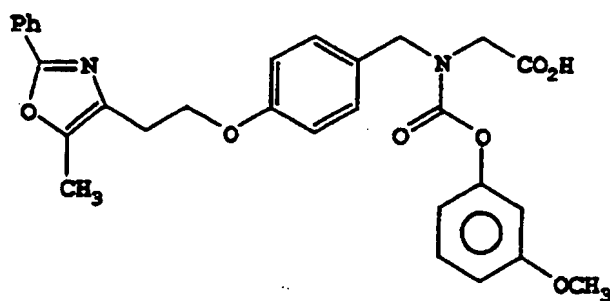
## 【化99】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項30】 式：

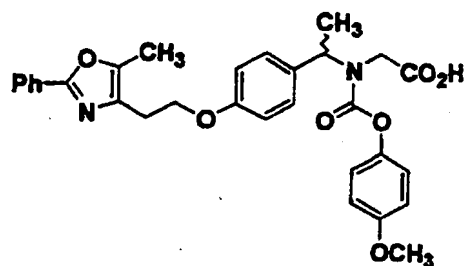
【化100】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項31】 式：

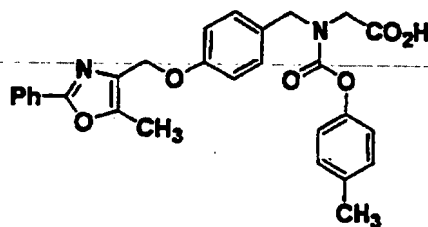
【化101】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項32】 式：

【化102】



で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項33】 請求項1に記載の化合物およびその医薬的に許容しうる担体から成る医薬組成物。

【請求項34】 血液グルコース量を低下させる方法であって、かかる処置を必要とする患者に対し、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与することから成る方法。

【請求項35】 糖尿病を処置する方法であって、かかる処置を必要とする患者に対し、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与することから成る方法。

【請求項36】 前悪性疾患、早期悪性疾患、悪性疾患または形成異常疾患を処置する方法であって、かかる処置を必要とする患者に対し、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与することから成る方法。

【請求項37】 請求項1に記載の化合物と、脂質低下剤、抗糖尿病剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、血小板凝集抑制剤および／または抗骨粗しょう剤とから成る医薬組合せ。

【請求項38】 請求項1に記載の化合物と抗糖尿病剤とから成る請求項37に記載の医薬組合せ。

【請求項39】 抗糖尿病剤が、ビッグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ抑制剤、PPAR $\gamma$ 作用剤、PPAR $\alpha/\gamma$ 二元作用剤、SGLT2抑制剤、DP4抑制剤、aP2抑制剤、インスリン感作物質、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、インスリンおよび／またはメグリチニドの1、2、3または4以上である請求項38に記載の医薬組合せ。

【請求項40】 抗糖尿病剤が、メトホルミン、グルブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミド、グリクラジド、アカーボース、

ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、G1-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、P32/98および/またはNVP-DPP-728Aの1、2、3または4以上である請求項39に記載の医薬組合せ。

【請求項41】 請求項1に記載の化合物と抗糖尿病剤の重量比が、約0.001~100:1の範囲内である請求項38に記載の医薬組合せ。

【請求項42】 抗肥満剤が、ベータ3アドレナリン作用剤、リパーゼ抑制剤、セロトニン（およびドパミン）再摂取抑制剤、甲状腺レセプタ作用剤、aP2抑制剤および/または食欲抑制剤である請求項37に記載の医薬組合せ。

【請求項43】 抗肥満剤が、オルリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラメート、アキソキン、デキサメフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンおよび/またはマチンドールである請求項42に記載の医薬組合せ。

【請求項44】 脂質低下剤が、MTP抑制剤、HMG CoAレダクターゼ抑制剤、スクアレン・シンセターゼ抑制剤、フィブリン酸誘導体、LDLレセプタ活性の上昇調節剤、リポキシゲナーゼ抑制剤またはACAT抑制剤である請求項37に記載の医薬組合せ。

【請求項45】 脂質低下剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ビサスタチン、フェノフィブレート、ゲムフィプロジル、クロフィブレート、アバシミブ、TS-962、MD-700、コレスタゲル、ニコチン酸および/またはLY295427である請求項44に記載の医薬組合せ。

【請求項46】 請求項1に記載の化合物と脂質低下剤の重量比が、約0.001:1~100:1の範囲内である請求項44に記載の医薬組合せ。

【請求項47】 抗高血圧剤が、ACE抑制剤、アンギオテンシンIIレセプタ拮抗剤、NEP/ACE抑制剤、カルシウムチャネル遮断剤および/またはβ

ーアドレナリン作用遮断剤である請求項37に記載の医薬組合せ。

【請求項48】 抗高血圧剤が、カプトプリル、ホシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、ベナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルまたはモエキシプリルであるACE抑制剤；オマパトリラト、 $[S[(R^*, R^*)]]$ ーヘキサヒドロー6ー〔(2ーメルカプトー1ーオキソー3ーフェニルプロピル)アミノ〕ー2, 2ージメチルー7ーオキソー1Hーアゼピンー1ー酢酸(ゲモパトリラト)またはCGS30440であるNEP/ACE抑制剤；イルベサータン、ロサータンまたはバルサータンであるアンギオテンシンIIレセプタ拮抗剤；アンロジピン・ベシレート、プラゾシンHCl、ベラパミル、ニフェジピン、ナドロール、プロプラノロール、カルベジロール、またはクロニジンHClである請求項47に記載の医薬組合せ。

【請求項49】 血小板凝集抑制剤が、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモールまたはイフェトロバンである請求項37に記載の医薬組合せ。

【請求項50】 インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、または遊離脂肪酸もしくはグリセロールの高血中濃度、高脂質血症、肥満症、高トリグリセリド血症あるいはアテローム硬化症を処置する方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物種に対し、治療上有効量の請求項43に記載の医薬組合せを投与することから成る方法。

【請求項51】 刺激反応性腸症候群、クローン病、胃潰瘍もしくは骨粗しょう症、または乾癬を処置する方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物種に対し、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与することから成る方法。

【請求項52】 疾患が、脂肪肉腫または上皮腫瘍である請求項36に記載の方法。

【請求項53】 上皮腫瘍が、乳房、前立腺、結腸、卵巣、胃または肺の腫瘍である請求項52に記載の方法。

【請求項54】 疾患が、乳房の腺管癌、乳房の小葉癌、乳房の線維腺腫、または前立腺上皮内癌である請求項36に記載の方法。



## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (技術分野)

本発明は、血液のグルコース量、トリグリセリド量、インスリン量および非エステル化脂肪酸（NEFA）量を調節し、このため特に糖尿病や肥満症の処置に用いる、新規な置換酸誘導体；並びにかかる置換酸誘導体単独またはこれと他の抗糖尿病剤および／または脂血低下剤と組合せて用い、糖尿病、特にタイプ2糖尿病、および高血糖症、高インスリン血症、高脂質血症、肥満症、アテローム硬化症および関連疾患を処置する方法に関する。

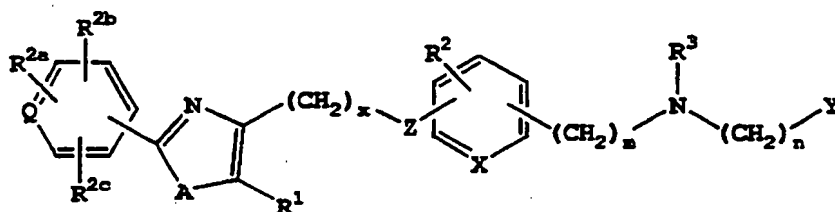
## 【0002】

## (発明の説明)

本発明によれば、下記式Iで示される置換酸誘導体が提供され、それらの全ての立体異性体、プロドラッグエステル、および医薬的に許容しうる塩も包含される。

## 【化103】

I



## 【0003】

[式中、xは1、2、3または4；mは1または2；nは1または2；

QはCまたはN；

AはOまたはS；

ZはOまたは結合；

$R^1$  はHまたはアルキル；

XはCHまたはN；

$R^2$  はH、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、アミノまたは置換アミノ；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$  および  $R^{2c}$  は同一もしくは異なって、H、アルキル、アルコ

キシ、ハロゲン、アミノまたは置換アミノから選ばれ；

<sup>3</sup>  
R はH、アルキル、アリールアルキル、アリールオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アリールカルボニル、アルキルカルボニル、アリール、ヘテロアリール、アルキル（ハロ）アリールオキシカルボニル、アルキルオキシ（ハロ）アリールオキシカルボニル、シクロアルキルアリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシアリールオキシカルボニル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールーヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールーヘテロアリールカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニスルホニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アミノカルボニル、置換アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアルケニル、シクロヘテロアルキルヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアリールオキシカルボニル、アリールアルキルオキシカルボニル、アルキルアリールオキシカルボニル、アリールヘテロアリールアルキル、アリールアルキルアリールアルキル、アリールオキシアリールアルキル、アルキニルオキシカルボニル、ハロアルコキシアリールオキシカルボニル、アルコキシカルボニルアリールオキシカルボニル、アリールオキシアリールオキシカルボニル、アリールスルフィニルアリールカルボニル、アリールチオアリールカルボニル、アルコキシカルボニルアリールオキシカルボニル、アリールアルケニルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシアリールアルキル、アリールオキシアリールカルボニル、アリールオキシアリールアルキルオキシカルボニル、アリールアルケニルオキシカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールオキシアルキルオキシカルボニル、アリールアルキルスルホニル、アリールチオカルボニル、アリールアルケニスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールスルホニル、アルコキシアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、アリールヘテロアリールアルキル、アルコキシアリールカルボニ

ル、アリールオキシヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシアリールアルキル、アリールアリールアルキル、アリールアルケニルアリールアルキル、アリールアルコキシアリールアルキル、アリールカルボニルアリールアルキル、アルキルアリールオキシアリールアルキル、アリールアルコキシカルボニルヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアリールアルキル、アリールカルボニルヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシアリールアルキル、アリールアルケニルヘテロアリールアルキル、アリールアミノアリールアルキルまたはアミノカルボニルアリールアリールアルキル；

【0004】

Yは $\text{C.O}_2 \text{ R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ はHもしくはアルキル、またはプロドラッグエステル）、あるいはYはC-結合1-テトラゾール、式： $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4a})\text{R}^5$ （ここで、 $\text{R}^{4a}$ はHまたはプロドラッグエステル、 $\text{R}^5$ はアルキルまたはアリール）のホスフィン酸または式： $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4a})_2$ （ここで、 $\text{R}^{4a}$ はHまたはプロドラッグエステル）のホスホン酸であり、 $(\text{CH}_2)_x$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ および $(\text{CH}_2)_m$ は必要に応じて1、2または3つの置換基で置換されてよく、

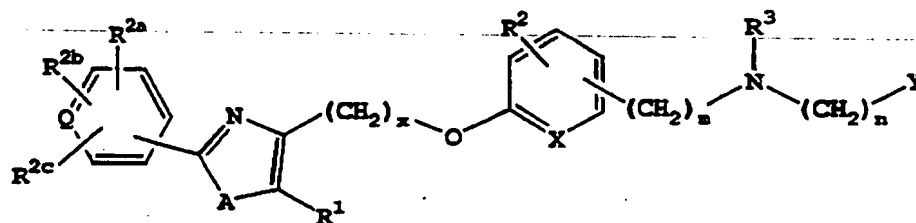
但し、XがCH、AがO、QがC、ZがOおよびYが $\text{C.O}_2 \text{ R}^4$ である場合、 $\text{R}^3$ はHまたはノルマル鎖の炭素数1～5のアルキル以外である]

【0005】

すなわち、式Iの本発明化合物は、式：

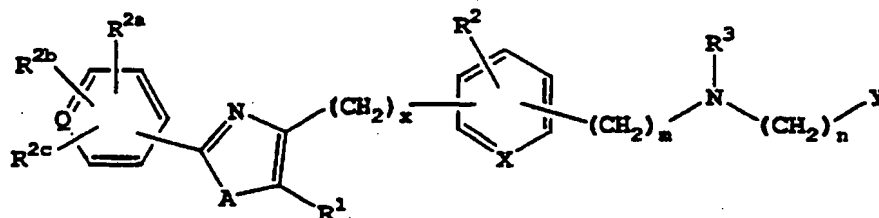
【化104】

Ia



または

Ib



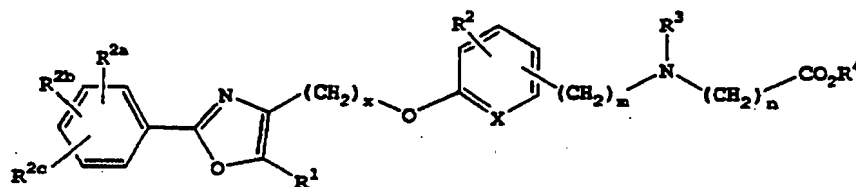
の構造を有する。

【0006】

式Iの本発明化合物にあって、式：

【化105】

IA



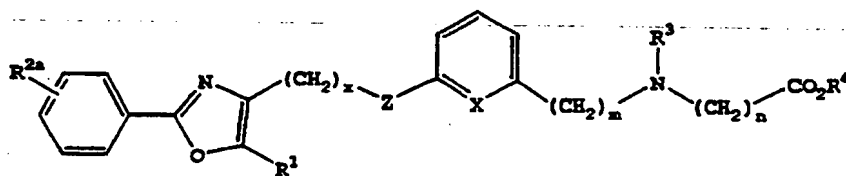
の化合物が好ましい。

【0007】

式Iの本発明化合物にあって、式：

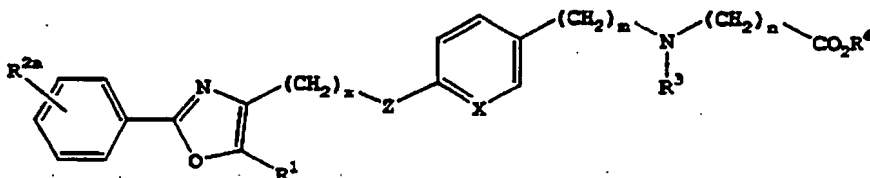
【化106】

IB



または

IC

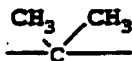


の化合物がより好ましい。

【0008】

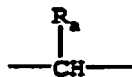
上記化合物において、 $R^{2a}$  はアルコキシ、より好ましくはH；Zは結合、より好ましくはO； $(CH_2)_x$ は $CH_2$ 、 $(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_3$ または

【化107】



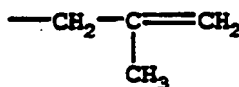
； $(CH_2)_m$ は $CH_2$  または

【化108】



(ここで、 $R^a$ はメチルなどのアルキル、または $-CH_2-CH=CH_2$  もしくは

【化109】



などのアルケニル)； $(CH_2)_n$ は $CH_2$ ； $R^1$ は低級アルキル、好ましくは $-CH_3$ ； $R^2$ はH； $R^{2a}$ はH； $R^4$ はH；XはCH；および

【0009】

$R^3$ は必要に応じて置換されてよい、アリールアルキルオキシカルボニル、ア

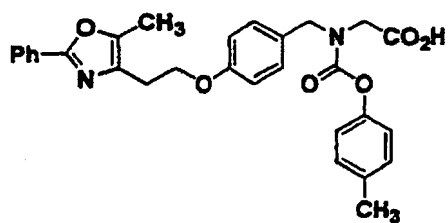
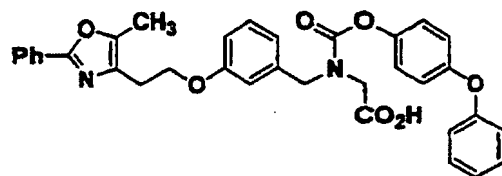
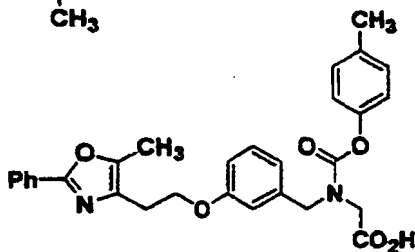
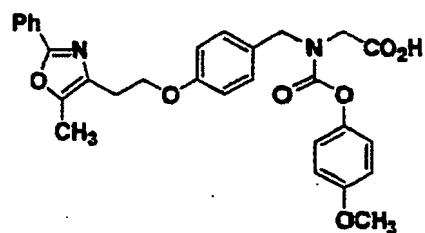
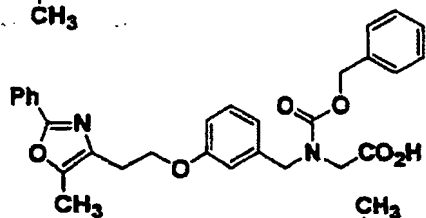
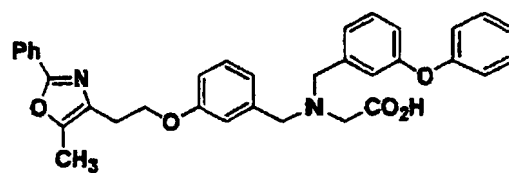
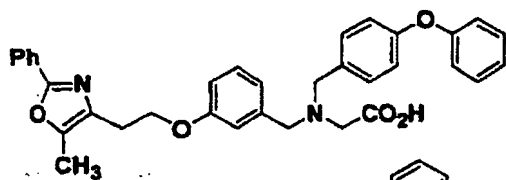
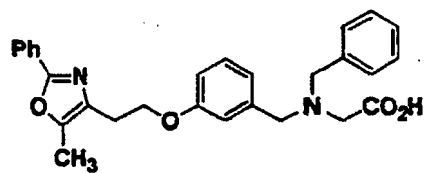
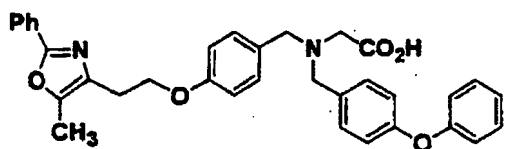
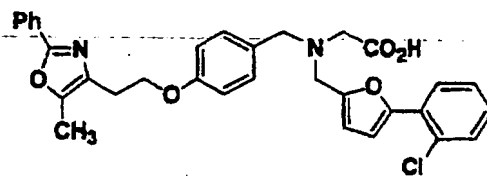
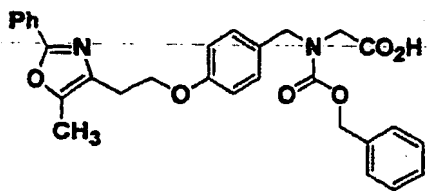
リールヘテロアリールアルキル、アリールオキシアリールアルキル、アリールアルキル、アリールオキシカルボニル、ハロアリールーオキシカルボニル、アルコキシアリールオキシカルボニル、アルキルアリールオキシカルボニル、アリールオキシアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシアリールアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アリールオキシアリールカルボニル、アリールアルケニルオキシカルボニル、シクロアルキルアリールオキシカルボニル、アリールアルキルアリールカルボニル、ヘテロアリールーヘテロアリールアルキル、シクロアルキルオキシアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールーヘテロアリールカルボニル、アルキルオキシアリールオキシカルボニル、アリールアルキルスルホニル、アリールアルケニルスルホニル、アルコキシアリールアルキル、アリールチオカルボニル、シクロヘテロアルキルアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルオキシカルボニルまたはポリハロアルキルアリールオキシカルボニル

である場合が最も好ましい。

【0010】

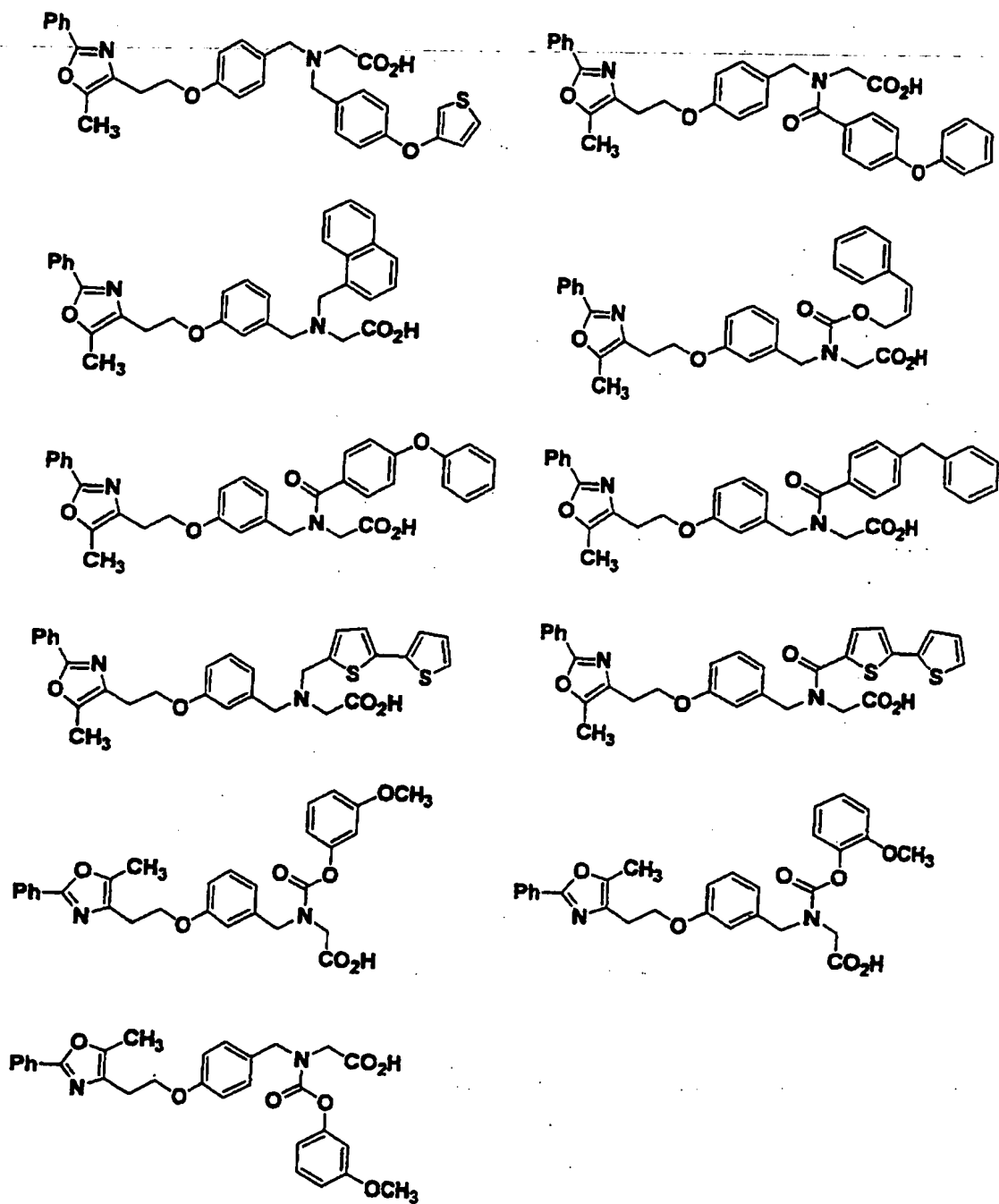
本発明の好ましい化合物としては、下式のものが包含される。

【化110】



【0011】

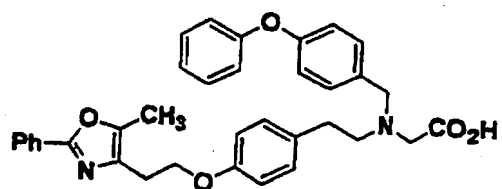
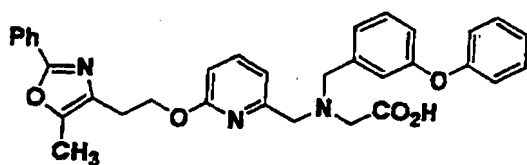
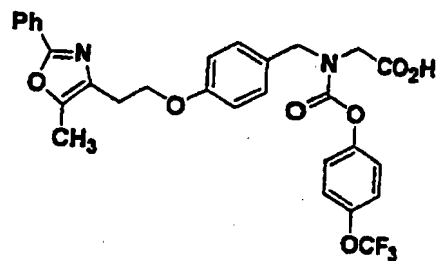
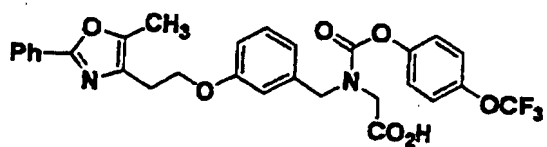
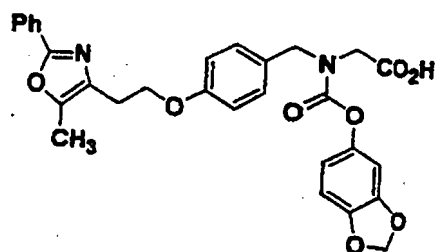
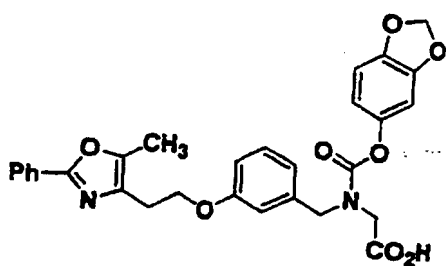
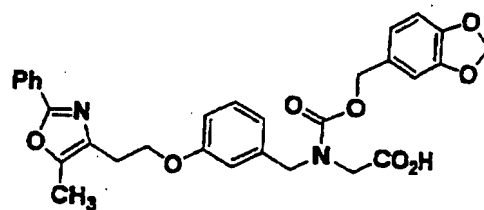
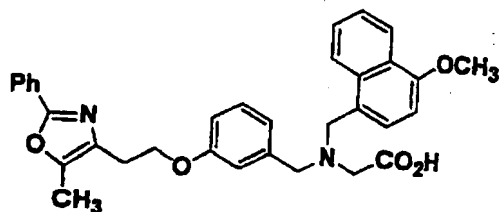
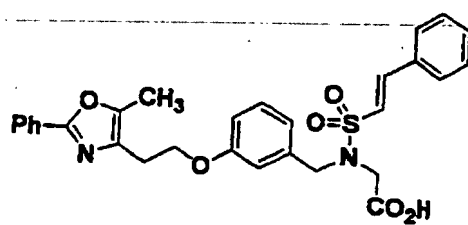
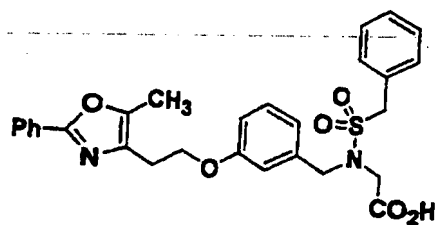
【化111】



[0012]

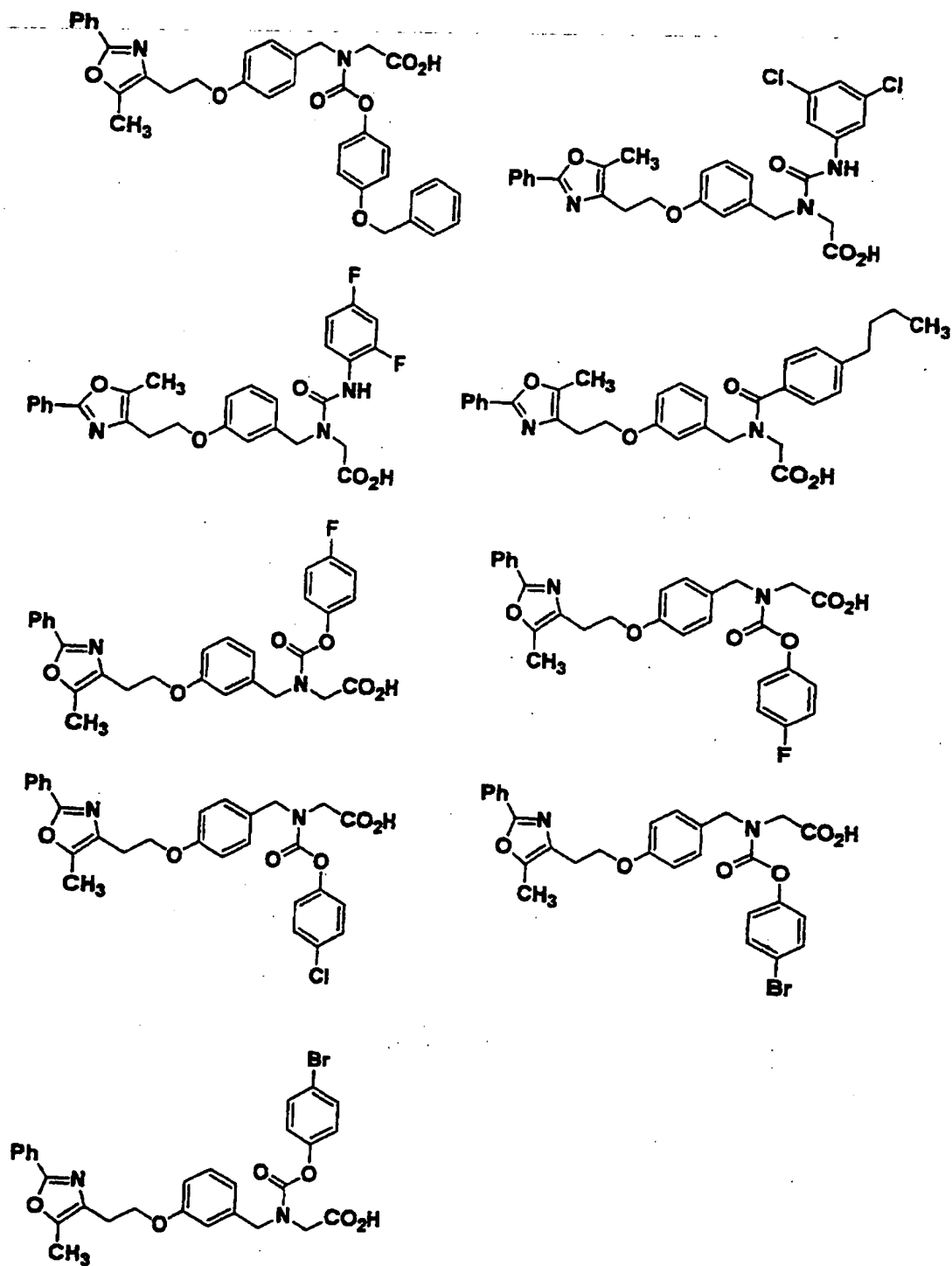
[化112]





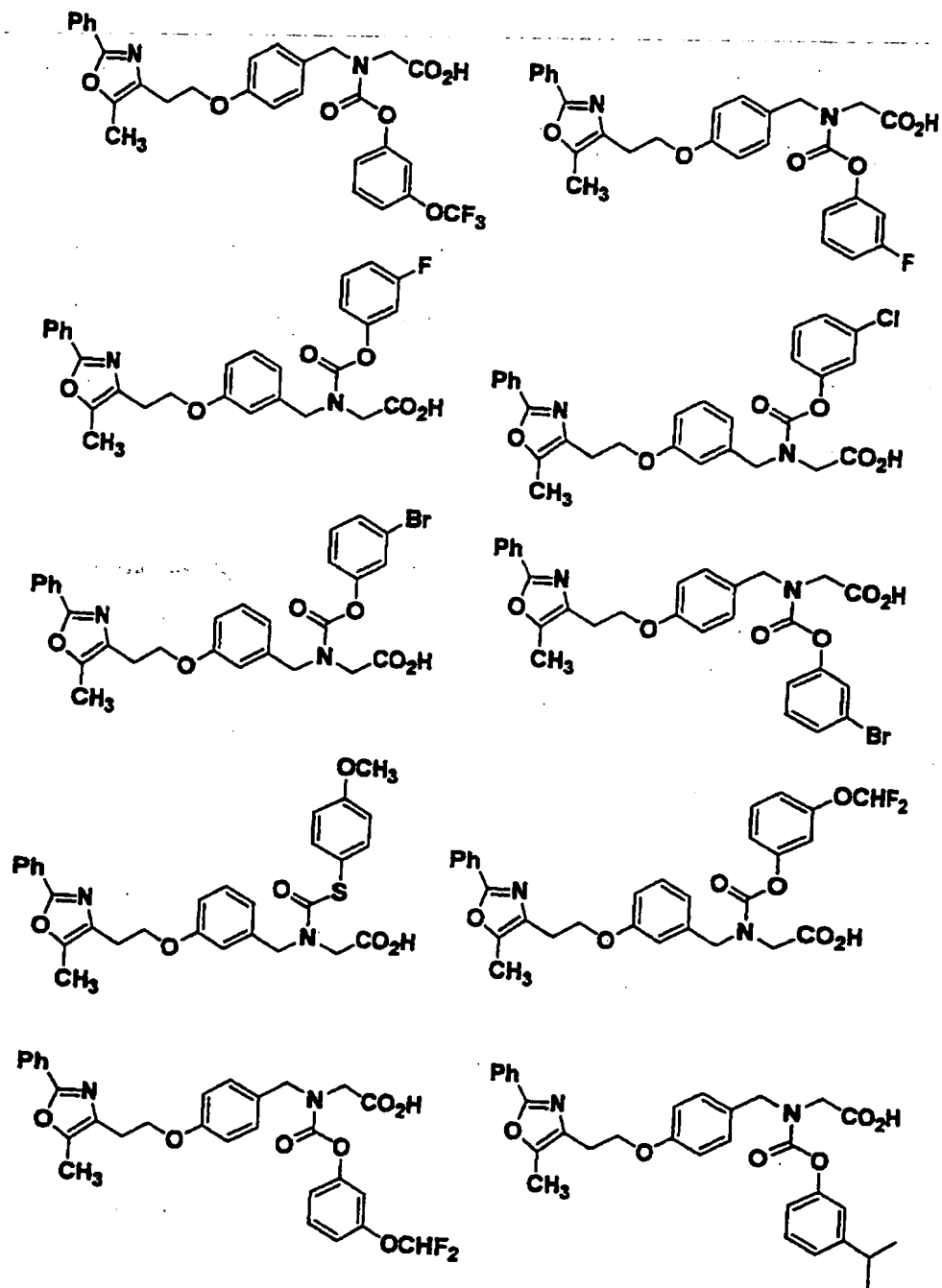
【0013】

【化113】



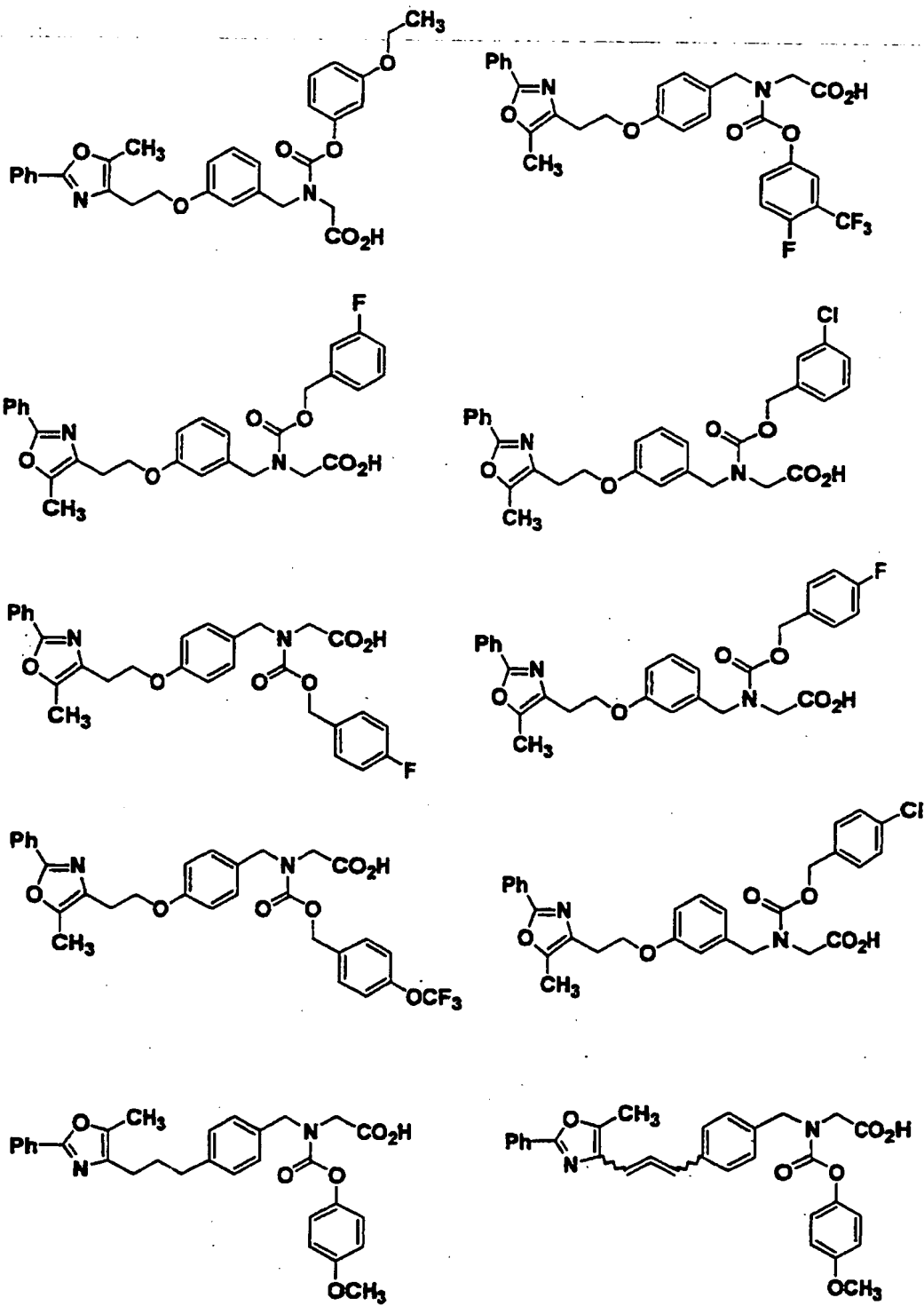
【0014】

【化114】



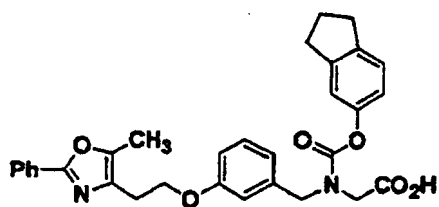
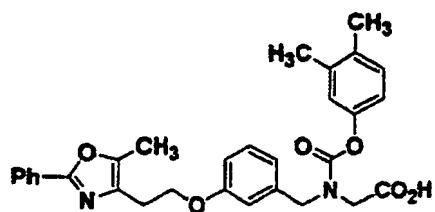
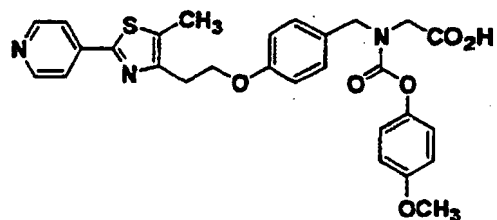
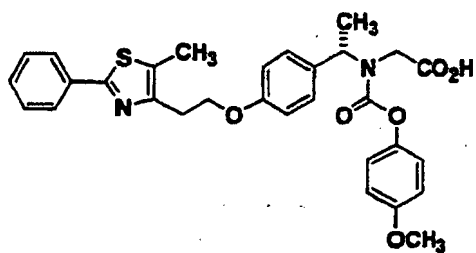
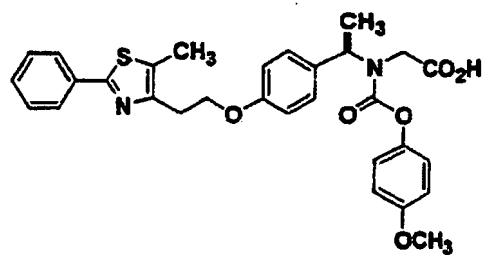
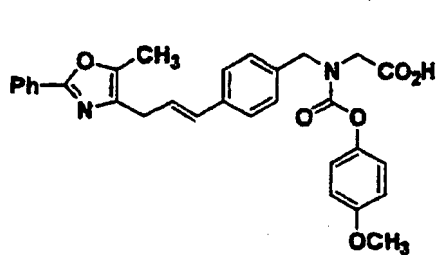
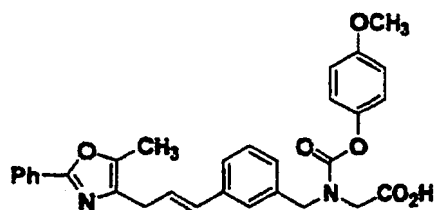
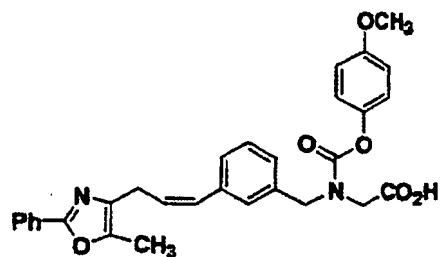
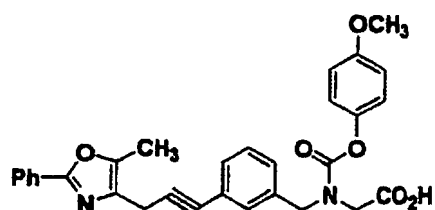
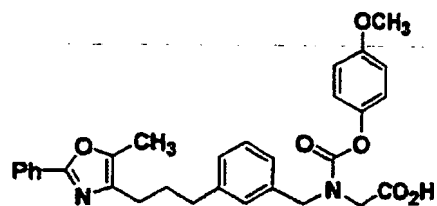
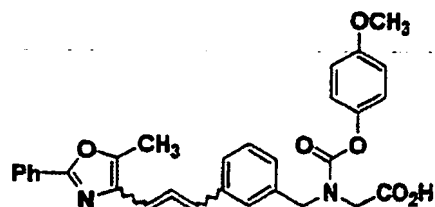
【0015】

【化115】



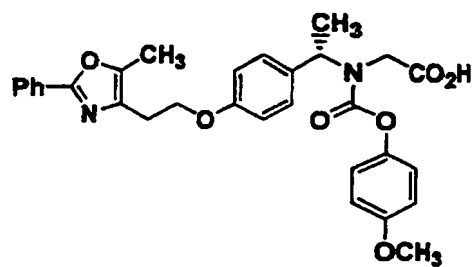
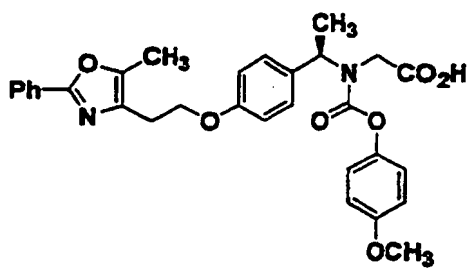
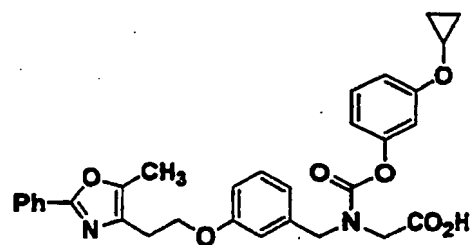
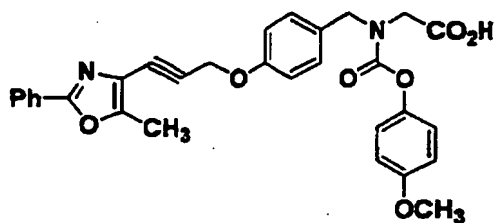
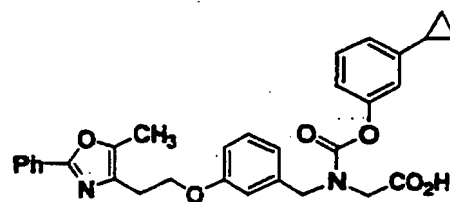
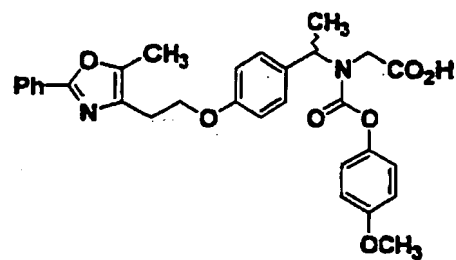
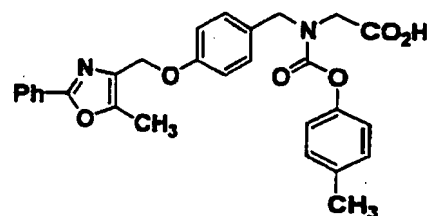
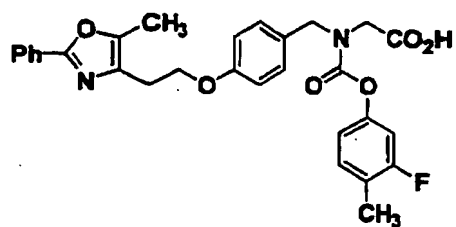
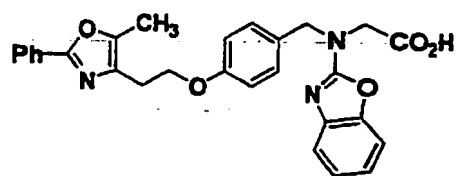
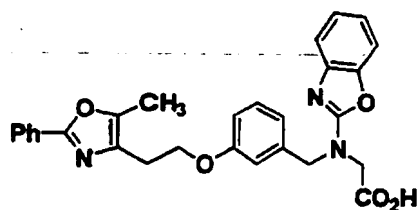
【0016】

【化116】



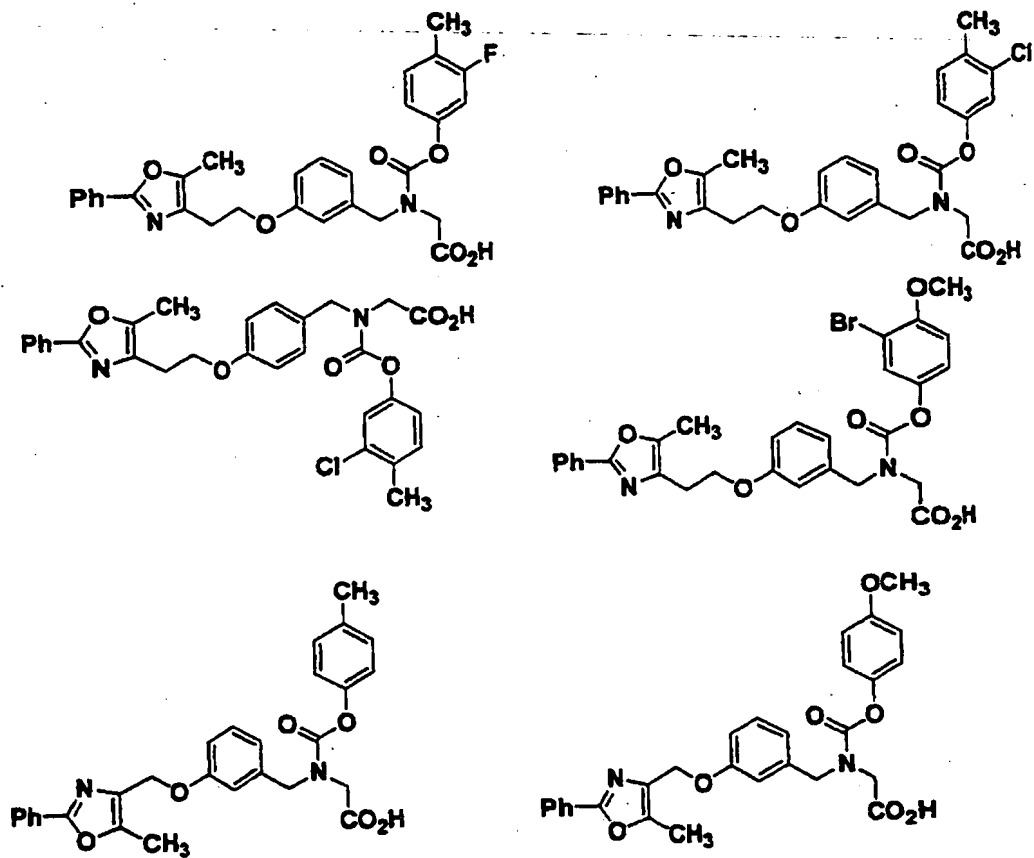
【0017】

【化117】



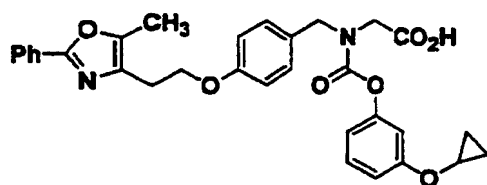
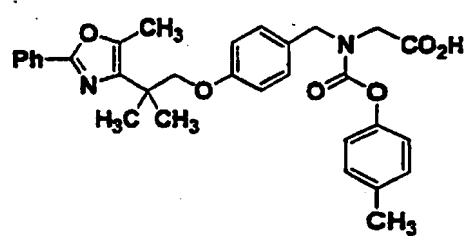
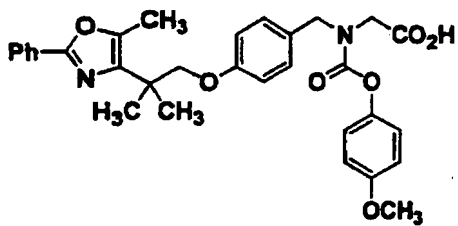
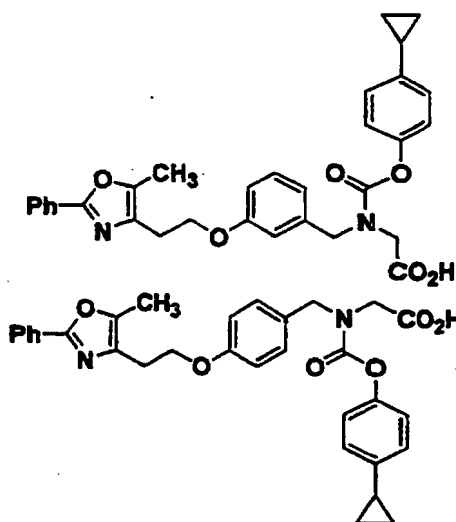
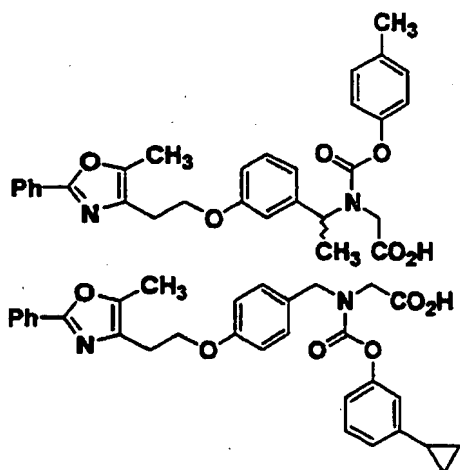
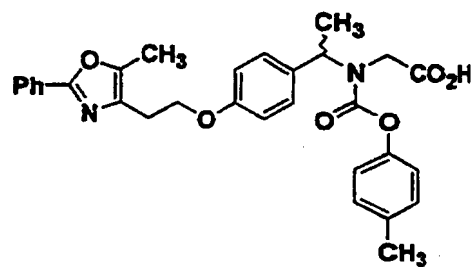
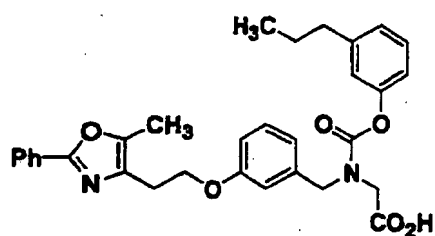
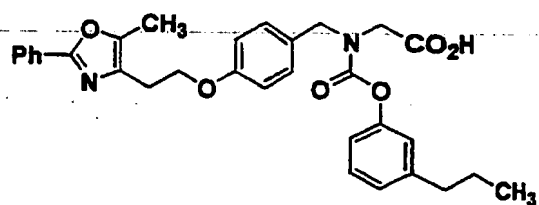
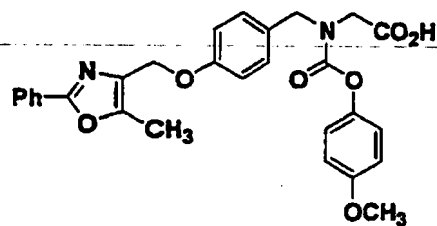
【0018】

【化118】



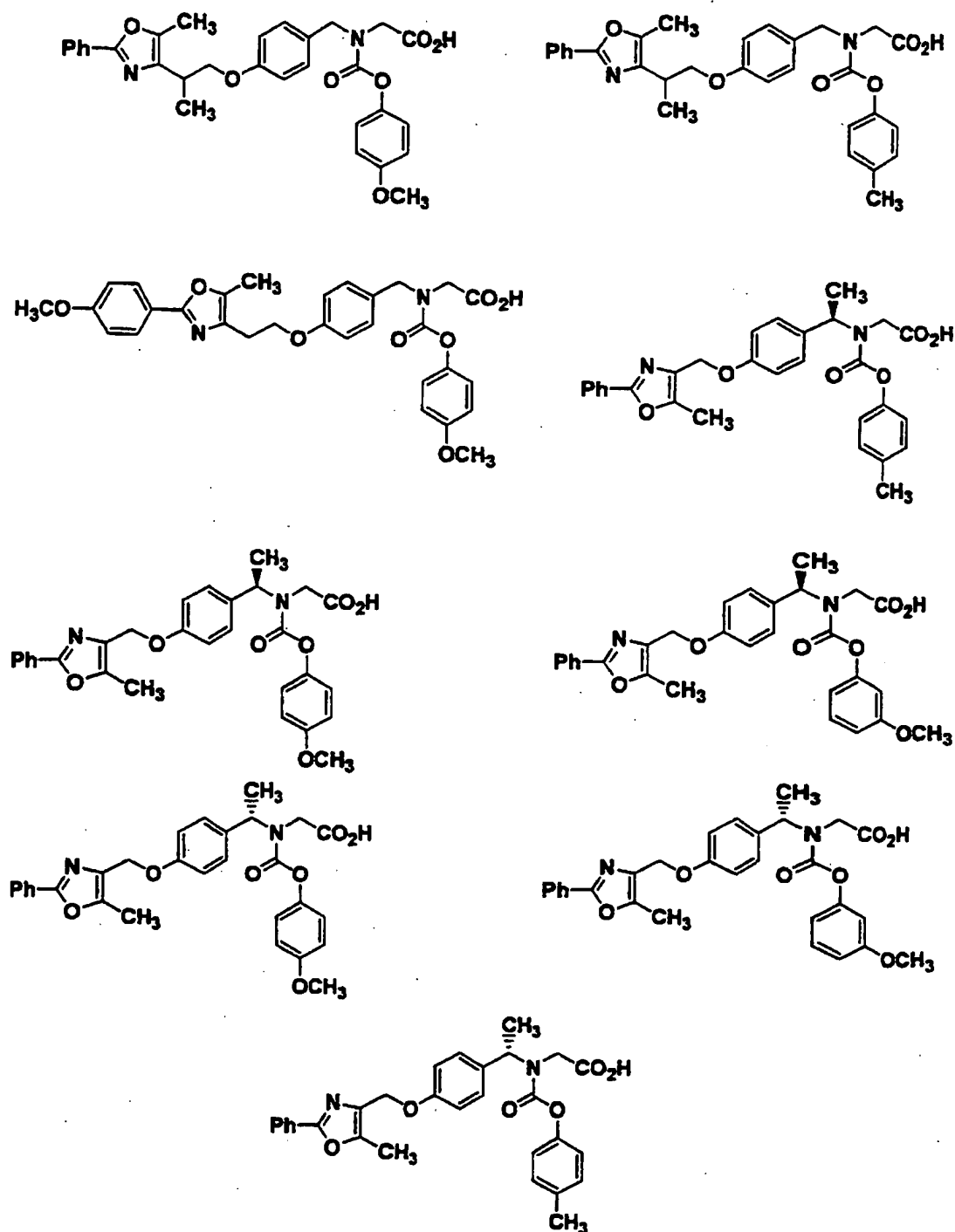
【0019】

【化119】





## 【化120】



## 【0021】

さらに本発明によれば、糖尿病、特にタイプ2糖尿病、および関連疾患、たとえばインスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸もしくはグリセロールの高血中濃度、高脂質血症、肥満症、高トリグリセリド血症およびアテロー

ム硬化症を処置する方法が提供され、該方法において、かかる処置を必要とするヒト患者に対し、治療上有効量の式Iの化合物を投与する。

#### 【0022】

加えて、本発明によれば、早期悪性病変（たとえば乳房の腺管癌および乳房の小葉癌）、前悪性病変（たとえば乳房の線維腺腫および前立腺上皮内癌（PIN））、脂肪肉腫および各種他の上皮腫瘍（乳房、前立腺、結腸、卵巣、胃および肺を含む）、刺激反応性腸症候群、クローン病、胃潰瘍、および骨粗しょう症および増殖疾患、たとえば乾癬を処置する方法も提供され、該方法において、かかる処置を必要とするヒト患者に対し、治療上有効量の式Iの化合物を投与する。

#### 【0023】

さらに加えて、本発明によれば、上述のおよび後記糖尿病および関連疾患の処置法において、かかる処置を必要とするヒト患者に対し、治療上有効量の、式Iの化合物と他種の抗糖尿病剤および／または脂血症低下剤の組合せを投与する方法も提供される。

#### 【0024】

本発明の上記方法において、式Iの化合物と抗糖尿病剤の重量比は、そのオペレーションモードに応じて、約0.01:1~100:1、好ましくは約0.5:1~10:1の範囲内で採用される。

#### 【0025】

（発明の詳細な説明）

本発明の化合物Iは、以下に示す一般的合成反応式、並びに当業者が用いる関連出版文献手順に従って製造することができる。これらの反応に必要な試薬や手順の具体例については、以下の説明および実施例から明らかである。以下の反応式での保護および脱保護は、当該分野で概して公知の手順により実施しうる〔たとえばGreene T. WおよびWuts P. G. M. の「Protecting Groups in Organic Synthesis」（3版、1999年、Wiley）参照〕。

#### 【0026】

反応式1は、本発明記載のアミノ酸化合物の一般合成を示す。アルコールII<sup>5</sup> ( $R^5(CH_2)_xOH$ )（この中で、最も好ましいのは2-フェニル-5-メ

チルーオキサゾールー4ーエタノールである)を、標準ミツノブ反応条件下、ヒドロキシアリールまたはヘテロアリールアルデヒド I I I (好ましくは3ーまたは4ーヒドロキシベンズアルデヒド)とカップリング反応させる[たとえばミツノブO. の「Synthesis」(1、1981年)参照]。次いで、得られるアルデヒド I Vを $\alpha$ -アミノエステル塩酸塩 V と共に、文献公知の手順を用いる還元性アミノ化に付す[たとえば Abdel-Magidらの「J. Org. Chem.」(61、3849、1996年)参照]。

#### 【0027】

反応式1中のPGは、好ましいカルボン酸保護基、たとえばメチルまたはtーブチルエステルを示す。次いで、得られる第二アミノエステルVIを $R^{3a}$ アルデヒドVIIと共に、文献公知の方法を用いる第二還元性アミノ化に付す[たとえば Abdel-Magidらの「J. Org. Chem.」(61、3849、1996年)参照]。次に、文献(Greene)公知の標準条件下、塩基性条件(メチルエステルの場合)または酸性条件(tーブチルエステルの場合)を用い、カルボン酸エステルの最終脱保護を行ない、所望のアミノ酸生成物IDを得る。

#### 【0028】

アルデヒドIVへの別法が反応式1Aに示される。アルコールII( $R^5$ (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>OH)(この中で、最も好ましいのは2ー[2ーフェニルー5ーメチルーオキサゾールー4ーイル]ーエタノールである)を、メタンスルホニルクロリドで処理して、対応メシレートVIIIを得る。次いで、メシレートを標準塩基性条件下、ヒドロキシアリールまたはヒドロキシヘテロアリールアルデヒドII Iでアルキル化して、アルデヒドIVを得る。

#### 【0029】

アミノ酸IFへの別法が反応式2で示される。第二アミノエステルVIを、標準条件(保護基(PG)がメチルのときは塩基性条件; PGがtーブチルのときは酸性条件)下で脱保護して、対応アミノ酸IEを得る。反応式1の記載に類する条件下、 $R^{3a}$ アルデヒドで還元性アミノ化を行って、所望の第三アミノ酸生成物IFを得る。

#### 【0030】

別法として、反応式3に示されるように、当該分野で公知の標準条件下、アルキル化剤IXを用い（ハライド、メシレートまたはトシレートなどの適当な脱離可能基(LG)を用い）、第二アミノエステルVIのアルキル化を行った後、再びカルボン酸エステルXの標準脱保護を行なうことによって、第三アミノ酸IFを得ることができる。

#### 【0031】

反応式4に示されるように、最初にR<sup>3a</sup>アルデヒドXIを適当なアミンエステル塩酸塩Vによる還元性アミノ化に付し、これを介して第三アミノ酸IFを合成することもできる。すなわち、得られる第二アミノエステルXIIを、適当なアルキル、アリールまたはヘテロアリールアルデヒドIV（反応式1と同様）による還元性アミノ化に付した後、カルボン酸エステルの脱保護を行い、所望のアミノ酸類縁体IFを得る。

#### 【0032】

他の置換アミノ酸の場合の、一般合成反応を反応式5に示す。アリールまたはヘテロアリールアルデヒドXIVを標準条件下、適当なアミンXIIIで還元性アミノ化に付し、対応第二アミンXVを得、次いでこれをハライドエステルXVI（たとえばt-ブチルプロモアセテート）と反応させて、対応α-アミノエステルXVIIを得る。このアミノエステルXVIIを標準条件下、脱保護して所望のアミノ酸類縁体IFを得る。

#### 【0033】

また反応式5の合成法は、反応式5aに示されるように、対応するアミノホスホン酸IFAの合成の場合の一般反応を提供する。第二アミンXVを、適切に保護したハライドホスホネートXVIAと反応させて、対応アミノホスホネートエステルXVIIAを得、次いでこれを標準条件下（Greene&Wuts）で脱保護して、アミノホスホン酸IFAを得る。反応式5bは、アミノホスフィン酸IFBの合成を示し、これも、適切に保護したハライドホスフィネートエステルXVIBと第二アミンXVの反応を必要とする。次いで、得られるアミノホスフィネートエステルの脱保護により、ホスフィン酸IFBを得る。

#### 【0034】

反応式5の反応工程に代わるものが、反応式6に示される。ヒドロキシアリールまたはヘテロアリールアミンXV I I Iの窒素を選択的に保護して、保護アミンX I Xを得る。次いで該保護アミンX I Xをミツノブ条件下、好ましい $R^5$  ( $CH_2$ ) $_n$ OH (I I)と反応させて、対応エーテルを得た後、アミンの脱保護で遊離アミンX Xを形成する。

#### 【0035】

次いで遊離アミンX Xを、標準の活性化基(2, 4-ジニトロベンゼンスルホンアミド; T. フクヤマらの「Tetrahedron Lett.」(38, 5831, 1997年))で活性化し、次いで反応式5と同様に $\alpha$ -ハロエステルXV Iで処理する。2, 4-ジニトロベンゼンスルホンアミドX X Iを文献記載条件下(T. フクヤマらの「Tetrahedron Lett.」(38, 5831, 1997年))、脱保護して第二 $\alpha$ -アミノエステルX X I Iを得、次いで $R^{3a}$ アルデヒドX Iによる還元性アミン化に付した後、エステルXを脱保護して、所望の類縁体I Fを得る。

#### 【0036】

反応式7は、アミノ酸類縁体I Gへの他の一般合成法を記載する。ヒドロキシアリールまたはヘテロアリールアルデヒドI I Iを、適当なアミン-エステル塩酸塩Vによる通常の還元性アミノ化条件に付す。得られる第二アミン-エステルX X I I Iに、この場合、 $R^{3a}$ アルデヒドV I Iによる第二還元性アミノ化で官能基を付加して、対応するヒドロキシ第三アミン-エステルX X I Vを得る。次にこれを、好ましいアルコールI I ( $R^5$  ( $CH_2$ ) $_n$ OH)とのミツノブ反応に付した後、エステルX X Vの脱保護を行ない、所望の類縁体I Gを得ることができる。

#### 【0037】

反応式8は、ジアリールおよびアリール-ヘテロアリール置換アミノ酸類縁体I Hの一般合成を記載する。第二アミン-エステルX X I Iを標準条件下、適当に置換したホルミルフェニルボロン酸X X V Iによる還元性アミノ化に付して、対応する第三アミン-エステルボロン酸X X V I Iを得る。次いでアリールボロン酸X X V I Iを、アリールまたはヘテロアリールハライドX X V I I I (特

にプロミド) によるスズキカップリング (たとえば Gibson S. E. の「Transition Metals in Organic Synthesis, A Practical Approach」(47-50頁、1997年) に記載の条件) に付して、適当なクロスーカップリングジアリール生成物XXIXを得ることができる。このアミン-エステルXXIXの脱保護により、所望のアミノ酸類縁体IHが生成する。

#### 【0038】

反応式9は、ジアリールおよびアリール-ヘテロアリールエーテル-置換アミノ酸類縁体IJの一般合成を記載する。反応式8に記載の第三アミン-エステルボロン酸XXVIIを、文献記載条件下(D. A. Evans (エバンス) らの「Tetrahedron Lett.」(39、2937、1998年))、適当に置換したフェノール化合物XXXとカップリング反応させて、適当なジアリールまたはアリール-ヘテロアリールエーテルXXXIを得ることができ、これを脱保護して、所望のアミノ酸類縁体IJを得る。

#### 【0039】

別法として、反応式10に示されるように、第二アミン-エステルXXIIを適当に置換したヒドロキシアリールまたはヒドロキシヘテロアリールアルデヒドXXXIIによる還元性アミノ化に付して、対応するフェノール-第三アミン-エステルXXXIIIを得る。次いでこのフェノール化合物XXXIIIを、文献記載条件下(D. A. Evansらの「Tetrahedron Lett.」(39、2937、1998年))、適当なアリールまたはヘテロアリールボロン酸XXXIVとのカップリング反応に付して、対応するジアリールまたはアリール-ヘテロアリールエーテル-アミノエステルXXXIを得ることができる。次いで、このアミン-エステルXXXIの脱保護で、所望の類縁体IJを得る。

#### 【0040】

反応式11は、カルバメート-酸類縁体IKの合成を示す。第二アミン-エステルXXIIを文献記載の標準条件下(最適には $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  または $\text{CHCl}_3$  中、 $\text{Et}_3\text{N}$ などの塩基の存在下)、適当なクロロホルメート化合物XXXVと反応させて、対応カルバメート-エステルを得ることができる。次いでこのカルバメート-エステルの脱保護後に、必要類縁体IKが得られる。

## 【0041】

別法として、第二アミン-エステルXXIIをホスゲンと反応させて、対応するカルバミルクロリドXXXVIを生成しうる。このカルバミルクロリド中間体XXXVIを $R^{3a}-OH$  (XXXVII) (最適には置換フェノール化合物) と反応させて、脱保護後に対応するカルバメート-酸IKを得ることができる。

## 【0042】

反応式12は、アリールカルバメート-酸類縁体IKの他の官能基付加 (functionalization) を示す。第二アミン-エステルXXIIをアリールクロロホルメートXXXVIII (保護されたヒドロキシル基を含有) と反応させて、化合物XXXIXを形成する。次いでエステル官能基の存在下でヒドロキシル基を選択的に保護して、化合物XLを得、これを塩基の存在下、適当な $R^6-LG$  (XLI) (ここで、LGはハライド、メシレートまたはトシレート、および $R^6$ は最も好ましくは $CHF_2-$ または $CH_3CH_2-$ である) でアルキル化する。次いでエステルの脱保護により、所望のカルバメート-酸類縁体ILを得る。

## 【0043】

反応式13に示されるように、第二アミン-エステルXXIIAを標準ペプチドカップリング条件下、置換アリールまたは脂肪族カルボン酸XLIで官能基付加する。当該分野で公知の標準ペプチドカップリング操作で、アミド結合形成反応を行なう。最適には、該反応は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDACまたはEDCIまたはWSC)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) または1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT) および塩基、たとえばHunig塩基 (ジイソプロピルエチルアミン)、N-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンを用い、DMFなどの溶媒中、 $0^{\circ}C \sim RT$ で行なう。次いでアミドエステルの脱保護により、所望のアミド-酸類縁体IMを得る。

## 【0044】

また第二アミン-エステルXXIIAを、脂肪族またはアリールイソシアネートXLIIIと反応させて、対応する尿素-エステルを得ることができる。反応式14に示されるように、尿素-エステルの脱保護により、所望の尿素-酸類縁

体 I N を得る。別法として、反応式 15 に示されるように、反応式 11 に記載のカルバミルクロリド中間体 XXXVI を、第三アミン（たとえば Et<sub>3</sub>N）の存在下、適当な脂肪族またはアリールアミン XLIV と反応させて、エステルの脱保護後に、トリまたはテトラ置換尿素-酸類縁体 IO ~ IP を得ることができる。

#### 【0045】

また反応式 16 に示されるように、第二アミン-エステル XXI A を、文献記載標準条件下（最適にはピリジンなどの塩基の存在下、または補助溶剤としてクロロホルムを用い）、適当なスルホニルクロリド化合物 XLVI と反応させた後、脱保護を行なって、対応スルホンアミド-酸化合物 IQ を得ることができる。

#### 【0046】

これら類縁体のカルボン酸官能基のテトラゾールによる置換は、反応式 17 に示されるように行なうことができる。酸類縁体 IK を標準ペプチドカップリング条件下、アミン（適当なテトラゾール保護基を含有）XLVII（好ましくは 3-アミノプロピオニトリル）とカップリング反応させる。次いで得られる第二アミド XLVIII を標準条件下、トリメチルシリルアジド（TMSN<sub>3</sub>）と共に、ミツノブ反応に付して、保護テトラゾール LXIX を形成する。シアノエチル基の脱保護を好ましくは塩基の存在下で行って、所望の遊離テトラゾール類縁体 IR を生成する。

#### 【0047】

反応式 18 は、ヒドラジド-酸類縁体 IS の一般合成を記載する。置換アリールカルボン酸 1 を塩基の存在下、メタンスルホニルクロリドで処理し；次いで中間体を、保護ヒドラジン-エステル VA と反応させて、対応するアシル化ヒドラジン 1a を得る（「Synthesis」（745-747、1989年）参照）。アシルヒドラジン 1a を還元性アミノ化条件下、適当に置換したアリールアルデヒド IV とカップリング反応させて、対応する保護ヒドラジドエステル 3 を得る（「Can. J. Chem.」（76、1180-1187、1998年）参照）。次いでエステル 3 の脱保護により、ヒドラジン-酸類縁体 IS を得る。



## 【0048】

ヒドラジド酸 I S への別の合成アプローチが、反応式 19 に示される。アリールアルデヒド I V を標準条件下（たとえば  $\text{NaBH}_4$  ）、対応アルコールに還元することができる。次いでこのアルコールを、標準条件（たとえば  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBr}_4$  または  $\text{PBr}_3$  ）の使用で対応するブロミド 4 に変換する。次いでブロミド 4 をヒドラジンエステル 1 a と反応させて（「Tetrahedron Lett.」（34、207-210、1993年）参照）、保護ヒドラジドエステル 3 を得、次いで脱保護して、ヒドラジド酸類縁体 I S を得る。

## 【0049】

$\alpha$ -アルキルベンジルアミノ酸およびカルバメート酸類縁体 I T および I U の製造への異なるアプローチが、下記の合成反応式に例示される。反応式 20 において、適当に置換したアリールアルデヒド I V を標準条件下、適当な有機金属試薬（たとえばグリニャール試薬  $\text{R}^{10}\text{MgBr}$  ）で処理して、対応する第二アルコールを得、次いで標準条件下（たとえば  $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$  による Swern 酸化またはピリジニウム・クロロクロメートを使用）で酸化して、対応するケトン 5 を得る。

## 【0050】

ケトン 5 を、適当に置換したアミノエステル 6 で還元性アミノ化して、対応する  $\alpha$ -アルキルベンジルアミノエステル 7 を得る。アミノエステル 6 において、基：

## 【化121】



は、必ずしも 2 つの繰返し単位を意味しないことが理解されよう。

アミノエステル 7 を適当に置換したアリールまたはヘテロアリールクロロホルメート XXXV でアシル化した後、脱保護を行って、ラセミ体のカルバメート酸類縁体 I T を得る。アルキルベンジルアミノエステル 7 を、アリールアルデヒド V I I で還元性アミノ化した後、脱保護を行って、ラセミ体のアミノ酸類縁体 I U を得る。

## 【0051】

別法として、反応式21に示されるように、アリールケトン5の不斉還元 (asymmetric reduction) [たとえばCoreyのオキサザボロリジン (oxazaborolidine) 還元プロトコルを使用; E. J. Corey & C. Helalの「Angew. Chem. Int. Ed. Engl.」(37、1986-2012、1998年) 参照] を行って、それぞれ所望のエナンチオマーアルコール8を得る (但し、反応式にはたった1つのエナンチオマーのみを表示)。キラルアルコール8を、ミツノブ様反応にてアジドで処理して [A. S. Thompsonらの「J. Org. Chem.」(58、5886-5888、1993年) 参照]、対応するキラルアジドを得る (出発アルコールから逆転立体化学を用いて)。

## 【0052】

次いでアジドを、標準還元法 (たとえば水素添加または  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ) で、アミン9に変換する。キラルアミン9をエステルXVIA (適当な脱離可能基を含有) で処理して、第二アミノエステル10を得る。アミノエステル10をアリールまたはヘテロアリールクロロホルメートXXXVでアシル化した後、脱保護を行なって、キラルカルバメート-酸類縁体ITa (これは8の立体化学に応じていずれのエナンチオマーであってもよい) を得る。アルキルアミノエステル10をアリールアルデヒドVIIで還元性アミノ化した後、脱保護を行って、キラルアミノ-酸類縁体IUa (これは8の立体化学に応じていずれのエナンチオマーであってもよい) を得る。

## 【0053】

反応式21に代わるものが、反応式22に示される。適当に保護したオキシアリールケトン11を不斉還元で付して、キラルアルコール12を得る。これを反応式21と同じ反応工程で (キラルアジド経由)、キラルアミン13に変換する。キラルアミン13をエステルXVIA ( $\text{LG}=\text{ハロゲン}$ またはメシレート) で処理して、対応する第二アミノエステル14を得る。化合物14をアリールまたはヘテロアリールクロロホルメートXXXVでアシル化して、対応カルバメート-エステルを得る。

## 【0054】

選択的脱保護により、遊離フェノールカルバメートエステル15を得る。このフェノール化合物15をハライドまたはメシレートV I I Iでアルキル化した後、脱保護を行って、カルバメート酸類縁体I T aを得る。類する反応工程（第二アミノエステル14のアリールまたはヘテロアリールアルデヒドV I I Iによる還元性アミノ化、次いで選択的脱保護、化合物V I I Iによるアルキル化、最後に脱保護）を行って、アミノ酸類縁体I U aを得る。反応式21および22で、用いる還元剤のキラリティに応じて、化合物I T aまたはI U aの(R)－または(S)－エナンチオマーのいずれも合成しうることが理解されよう。

#### 【0055】

4番■の合成工程が、反応式23に示されている。置換アルデヒドI Vをアミノエステル塩酸塩6と縮合させて、対応イミン16を得、次いでこれをインジウム金属の存在下、適当に置換したアリールハライド17で処理して[Loh T. P. らの「Tetrahedron Lett.」(38、865-868、1997年)参照]、 $\alpha$ -アリールベンジルアミノエステル18を得る。このアミン18をアリールまたはヘテロアリールクロロホルメートX X X Vでアシル化した後、脱保護を行って、カルバメート酸類縁体I vを得る。アルキルアミノエステル18をアリールまたはヘテロアリールアルデヒドV I I Iで還元性アミノ化した後、脱保護を行って、アミノ酸類縁体I wを得る。

#### 【0056】

反応式24は、必要な中間体の、2-アリール-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチルクロリド21の製造を示す(M. S. らの「J. Med. Chem.」(39、237-245、1996年)に記載の一般手順を行なう)。置換アリールアルデヒド19を酸性条件下、ブタン-2, 3-ジオン・モノオキシムと縮合させて、対応するオキサゾール・N-オキシド20を得る。オキサゾール・N-オキシド20の同時クロロ化による脱酸素により、所望のクロロメチルアリール-オキサゾール化合物21を得る。

#### 【0057】

クロロメチルオキサゾール化合物21を塩基性条件下で加水分解して、対応するオキサゾール-メタノール22を得る。アルコール22を酸化して対応アルデ

ヒドとした後、対応するジブロモアルケン23に変換する（たとえば $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBr}_4$ ）。このジブロミド23を対応するアルキニルリチウム種に変換し（ $n\text{-BuLi}$ などの有機リチウム試薬を使用）、これを適当な求電子体、たとえばホルムアルデヒドと反応させて、対応するアセチレン系アルコールを得ることができる[Corey E. J. の「Tetrahedron Lett.」(3769、1972年)またはGangakhedkar K. K. の「Synth. Commun.」(26、1887-1896、1996年)参照]。

#### 【0058】

次いでこのアルコールを対応メシレート24に変換し、適当なフェノール化合物25でアルキル化して、類縁体IXを得る。さらに立体選択的還元を行って（たとえば $\text{H}_2/\text{Lindlar}$ 触媒）、EまたはZ-アルケニル類縁体IYを得る。

#### 【0059】

反応式25は、アミノベンゾキサゾール類縁体IZの一般合成を記載する[サトウY. らの「J. Med. Chem.」(41、3015-3021、1998年)参照]。適当に置換したオルト-アミノフェノール26を塩基の存在下、 $\text{CS}_2$ で処理して、対応メルカプトベンゾキサゾール27を得る。このチオール27を適当なクロロ化剤（たとえば $\text{PCl}_5$ ）で処理して、基本中間体クロロベンゾキサゾール28を得、これを第二アミノエステルVIと反応させ、脱保護後に、アミノベンゾキサゾール-酸類縁体IZを得る。

#### 【0060】

反応式26に概要される一般合成法に従って、チアゾール類縁体IZaを合成する[Collins J. L. らの「J. Med. Chem.」(41、5037、1998年)参照]。第二アミノエステルXXIIIを適当な塩基（たとえばピリジンまたはトリエチルアミン）の存在下、アリールまたはヘテロアリールクロロホルメートXXXVと反応させて、対応するヒドロキシアリールカルバメート-エステル29を得る。

#### 【0061】

次いでヒドロキシアリールエステル29を適当な塩基（たとえば $\text{K}_2\text{CO}_3$ ）の存在下、適当に置換した $\alpha$ -プロモビニルケトン29aと反応させて[ $\text{S}_3 =$

CH<sub>3</sub> の場合、たとえばWeyerstahl P. らの「Flavour Fragr. J.」(13、177、1998年)またはSokolov N. A. らの「Zh. Org. Khim.」(16、281-283、1980年)参照]、対応するミカエル反応付加物の、 $\alpha$ -プロモケトンカルバメートエステル30を得る。

#### 【0062】

次いで $\alpha$ -プロモケトン30を、適当に置換したアリールアミド31 (A=O) またはアリールチオアミド31 (A=S) による縮合反応に付して、対応するオキサゾール (アミドから) またはチアゾール (チオアミドから) を得る [Malamas M. S. らの「J. Med. Chem.」(39、237-245、1996年)参照]。最後に、エステル31の脱保護により、置換オキサゾールおよびチアゾールカルバメート酸類縁体IZaを得る。

#### 【0063】

以下に示す反応式において、カルバメート酸類縁体を製造する場合、還元性アミノ化反応でクロロホルメート反応体をアルデヒドと交換することによって (反応式20と同様、中間体アミン7と共に)、対応するアミノ酸類縁体を製造することが理解されよう。

#### 【0064】

反応式27は、酸IZbおよびIZcの一般合成を記載する。ハロー置換アリールアルデヒド32 (好ましくはヨージドまたはブロミド) を、文献公知の手順で [たとえばAbdel-Magidらの「J. Org. Chem.」(61、3849、1996年)]、 $\alpha$ -アミノ酸エステル塩酸塩Vによる還元性アミノ化に付す。次いで得られる第二アミノエステル33を、適当な塩基 (たとえばピリジンまたはトリエチルアミン) の存在下、アリールまたはヘテロアリールクロロホルメートXXXVと反応させて、対応するハローアリールカルバメートエステル34を得る。

#### 【0065】

次いでこのアリールハライド34を、ソノガシラ・カップリング反応において [R. J. K. Taylorの「Ed., Chapter 10」(217-236頁、Campbell, I. B. Oxford University Press、1994年)、“有機銅試薬、

実用アプローチ” 参照]、適当なパラジウム触媒（たとえば  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ）および銅（I）塩（たとえば  $\text{CuI}$ ）の存在下、適当なアリールまたはヘテロアリールー置換アセチレン35（好ましいアセチレン化合物は、5-フェニルー2-メチルオキサゾールー4-イルーメチルアセチレンである）と反応させて、基本中間体のアリールアセチレンカルバメートエステル36を得る。

#### 【0066】

アリールアセチレンエステル36を脱保護して、対応するアリールアセチレン酸類縁体 I Z bを得る。化合物36のアセチレン成分を、標準法（たとえば水素添加、M. Hudlickyの「Reductions in Organic Chemistry」（2版、ACS、1996年、Chapter 1）参照）で還元して、対応する完全飽和アルキルアリール・カルバメートエステルを得、次いでこれを脱保護して、アルキルアリール・カルバメート酸類縁体 I Z cを得ることができる。

#### 【0067】

アセチレンエステル36の標準法 [たとえば Lindlar触媒使用；J. J. Williamsの「Ed. , Chapter 6」（117-136頁、Oxford University Press、1996年），“アルケンの製造、実用アプローチ” 参照] による立体選択的還元を行って、対応するシスーアルケニル・アリールカルバメートエステルを得ることができ、次いでこれを脱保護して、Z-アルケニル・アリールカルバメート酸類縁体 I Z dを得る（反応式28）。別法として、この反応工程を逆転させ、すなわち、最初の工程がアセチレン系エステル36のアセチレン系酸への脱保護であって、その後アセチレン成分の立体選択的還元を行って、Z-アルケンー酸類縁体 I Z dを得ることができる。

#### 【0068】

反応式29において一般法に従い、対応するトランスーアルケニル・アリールカルバメート酸 I Z eを合成しうる。アリールーまたはヘテロアリールーアセチレン35（好ましい成分は5-フェニルー2-メチルオキサゾールー4-イルーメチルアセチレン）を、標準条件下で [Boden C. D. J. らの「J. Chem. Soc. Perkin Trans.」（I、2417、1996年）；または Lu W. らの「Tetrahedron Lett.」（39、9521、1998年）参照]、ハ

ロゲン化して対応するハローアセチレンを得、次いでこれを対応するトランス-アルケニル・スタンナン (stannane) 37に変換する [Boden C. D. J. の「J. Chem. Soc. Perkin Trans.」(I、2417、1996年) 参照]

。

#### 【0069】

次いでこのアリール-またはヘテロアリール-置換トランス-アルケニル・スタンナン37を、標準Stilleカップリング条件下 [Farina V. らの「Organic Reactions」(50、1、1997年), “Stille反応” 参照]、ハローアリール・カルバメートエステル34とカップリング反応させて、対応するトランス-アルケニル・アリールカルバメートエステル38を得る。次いでこのカルバメート-エステルを、標準条件下で脱保護して、所望のトランス-アルケニル・アリールカルバメート酸類縁体 I Z eを得る。

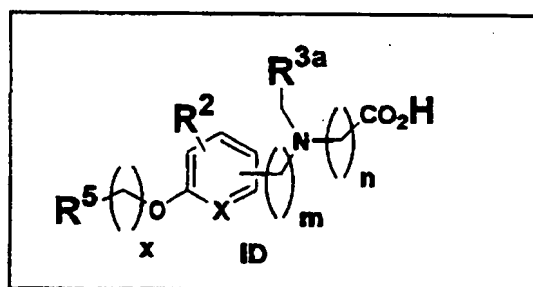
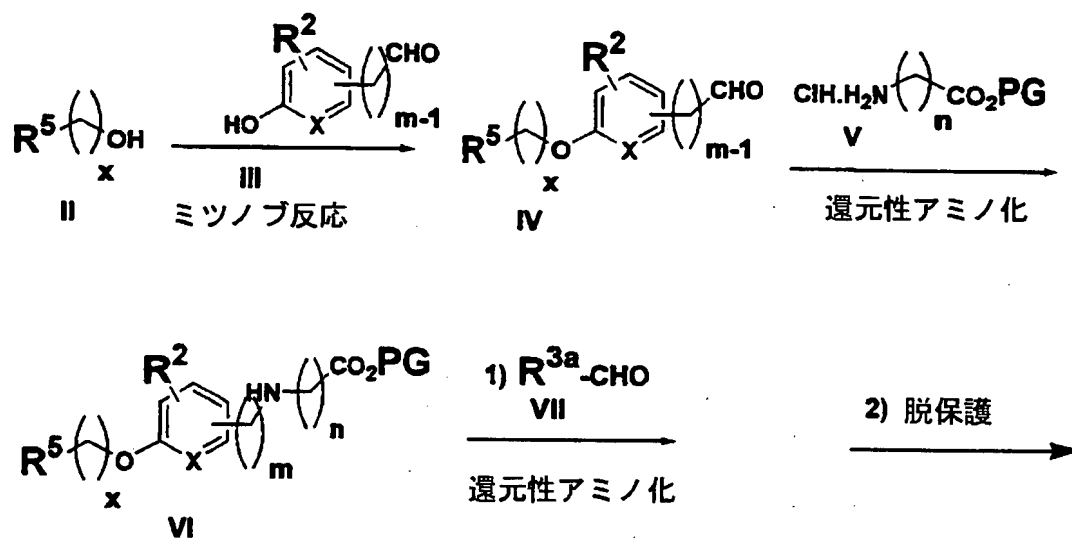
#### 【0070】

反応式30に従って、対応するシクロプロピル類縁体 I Z f および I Z g を合成する。シス-または (Z-) シクロプロピル類縁体の場合、中間体のアルキニルエステル36のアルキニル成分の立体選択的還元 ( $H_2$  / Lindlar触媒) を行った後 (類縁体 I Z d の場合も同様)、標準条件下のシクロプロパン化 [Zhao Y. らの「J. Org. Chem.」(60、5236-5242、1995年)] および最後に脱保護を行って、シス-シクロプロピル・カルバメート-酸類縁体 I Z f を得る。トランス-シクロプロピル類縁体 I F の場合、中間体38のE-アルケン成分の類するシクロプロパン化を行った後、脱保護によって、トランス-シクロプロピル・カルバメート-酸類縁体 I Z g を得る。

#### 【0071】

反応式1:

【化122】

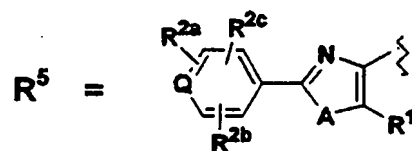


$\text{R}^{3a} = \text{H}$ および $\text{C}_1 - \text{C}_5$  アルキル以外の $\text{R}^3$  基のいずれか

【0072】

この反応式および下記の反応式において、

【化123】

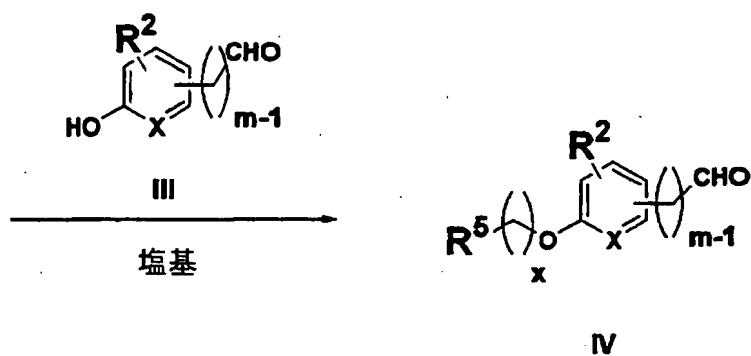
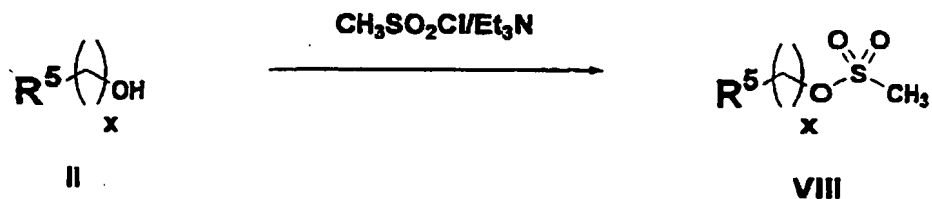


反応式1A:

アルデヒドIV製造の別の反応式1A

【化124】

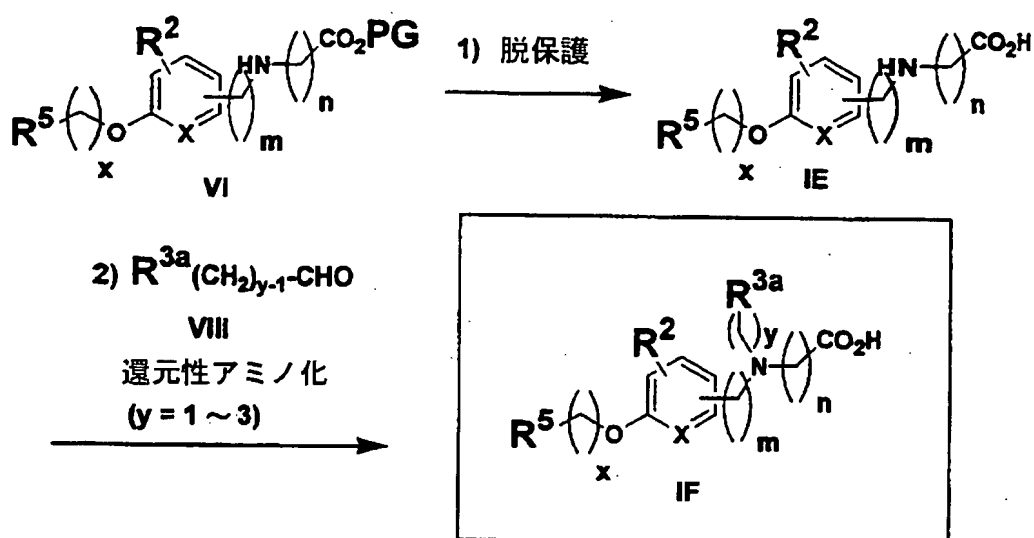




【0073】

反応式2：

【化125】

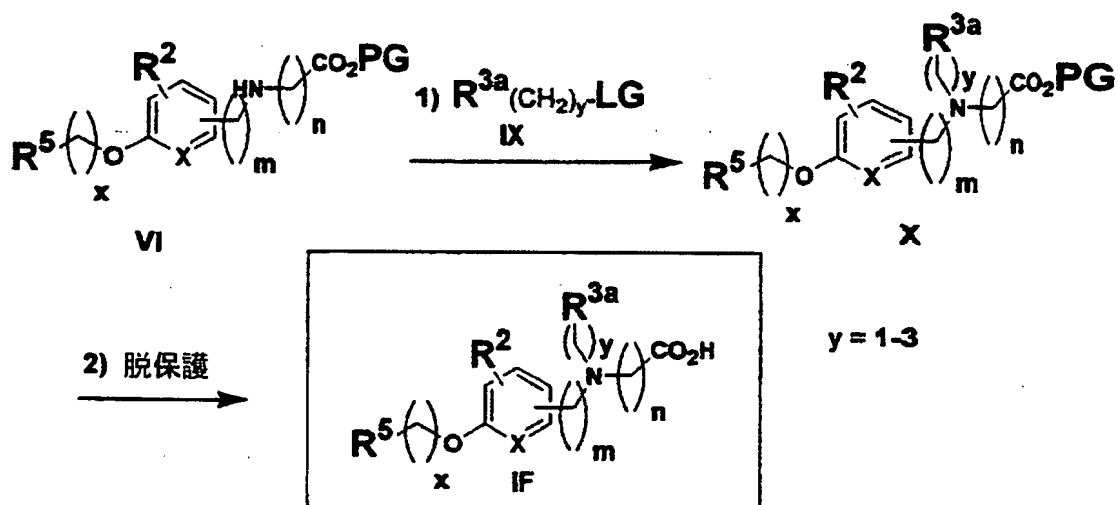


$\text{R}^{3a}$  は  $\text{R}^3$  基、たとえばアルキル、アリールまたはヘテロアリールであってよい。

【0074】

反応式3：

【化126】

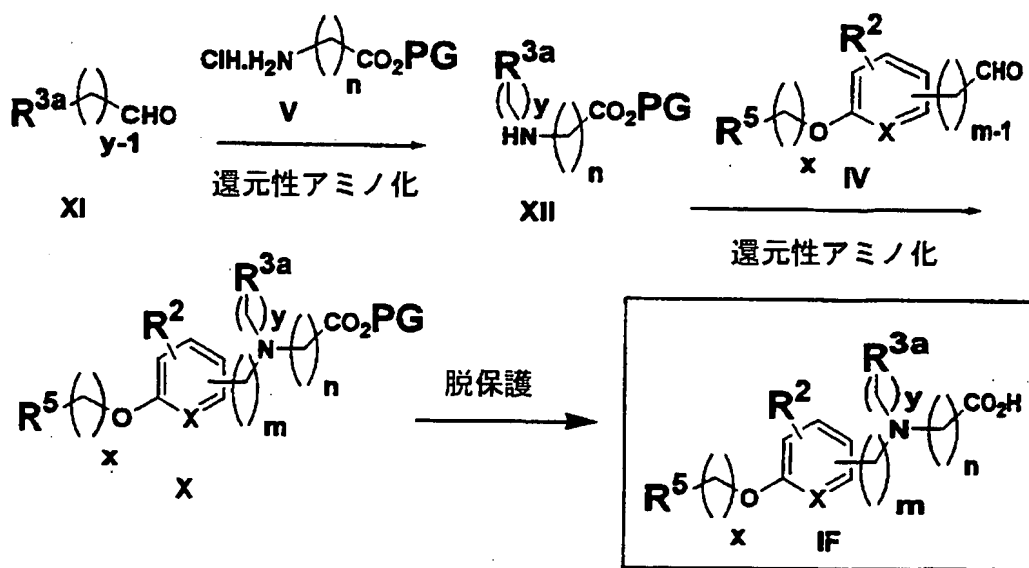


LG = 脱離可能基、たとえばハライド、トシレート等

【0075】

反応式4：

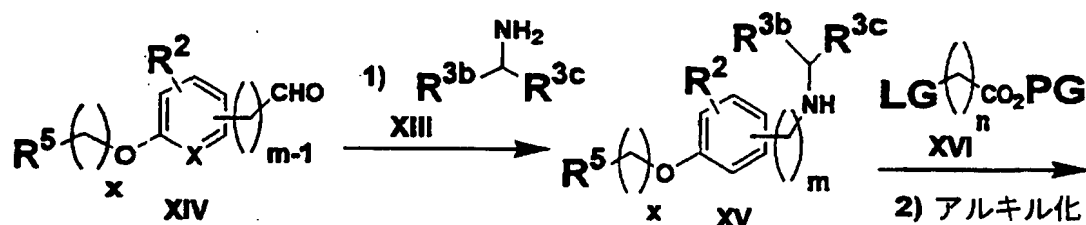
【化127】



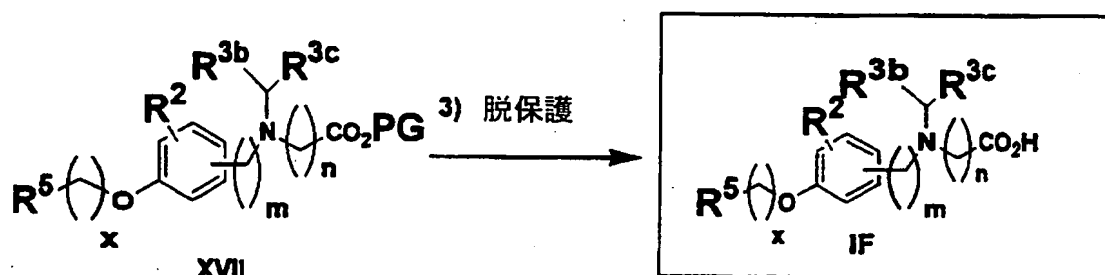
【0076】

反応式：5

【化128】



還元性アミノ化

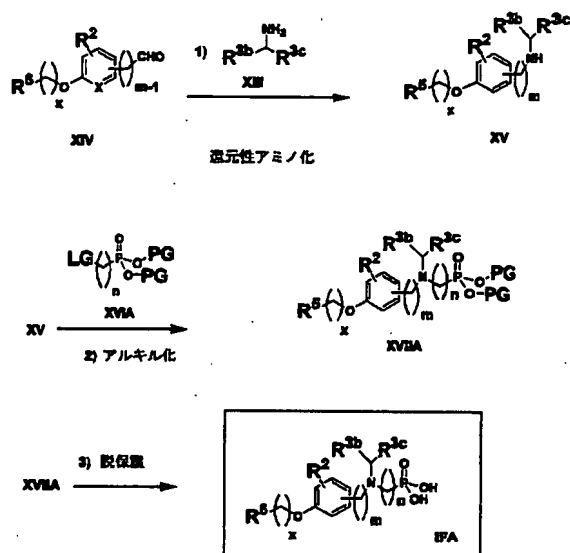

 $R^{3b}$  = アルキル、アリールまたはヘテロアリールの場合

 $R^{3c}$  = H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールの場合

【0077】

反応式5a:

【化129】

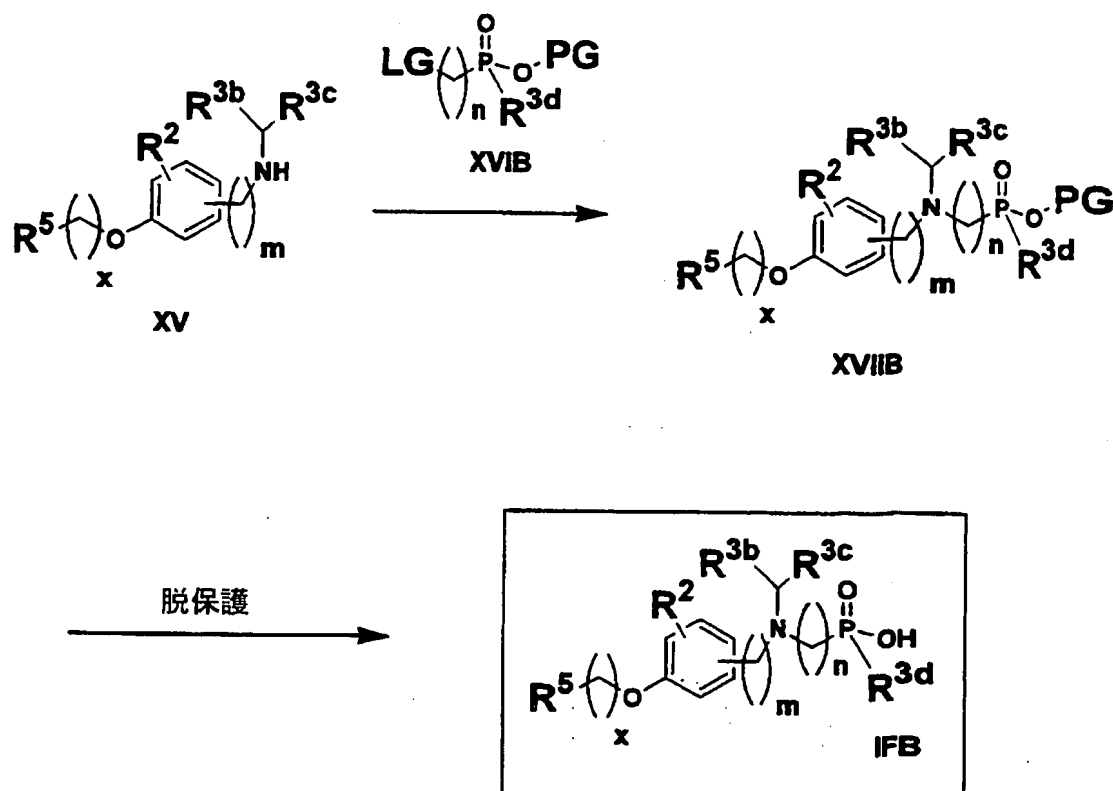

 $R^{3b}$  = アルキル、アリールまたはヘテロアリールの場合

 $R^{3c}$  = H、アルキル、アリールまたはヘテロアリールの場合

【0078】

反応式5b:

【化130】

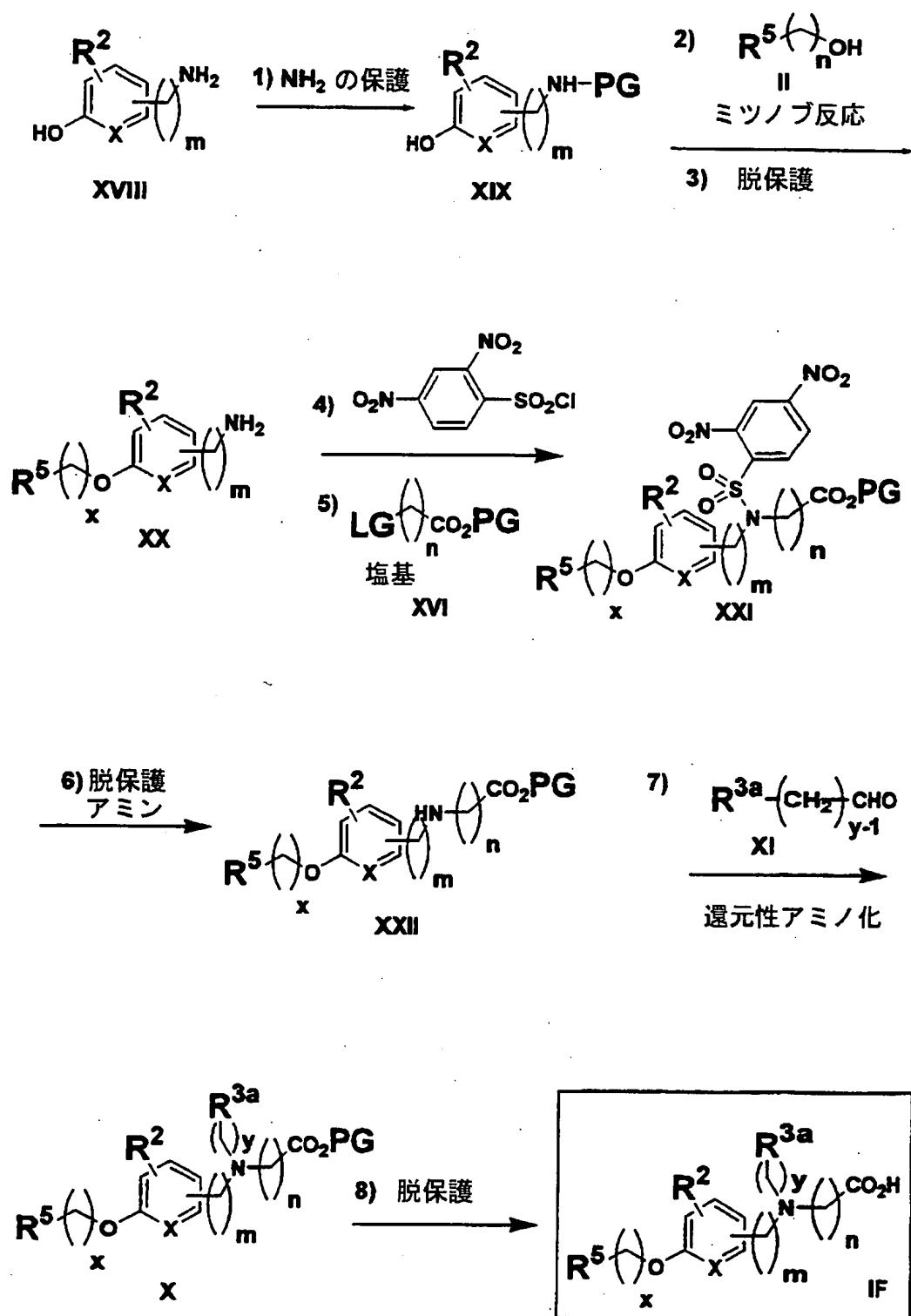


$R^{3d}$  = アルキル、アリールまたはヘテロアリール

【0079】

反応式6:

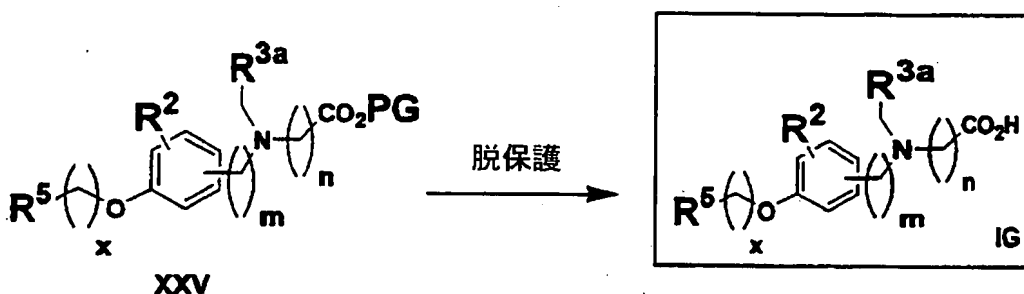
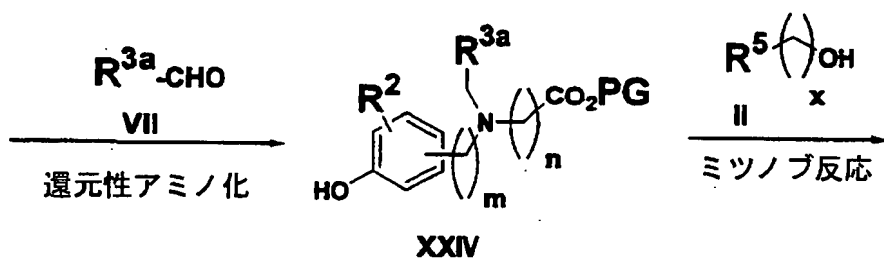
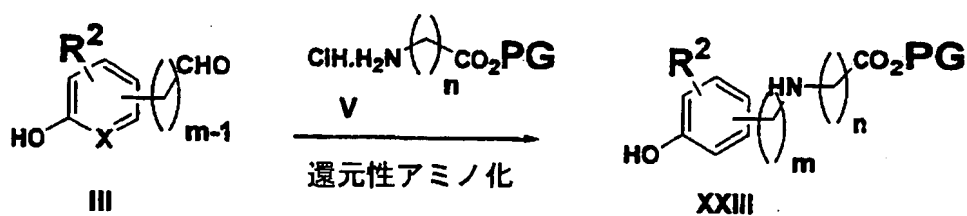
【化131】



【0080】

反応式7：

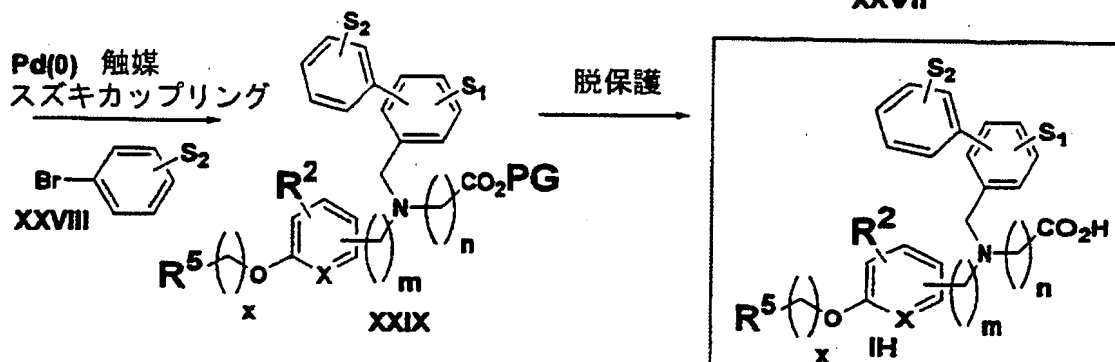
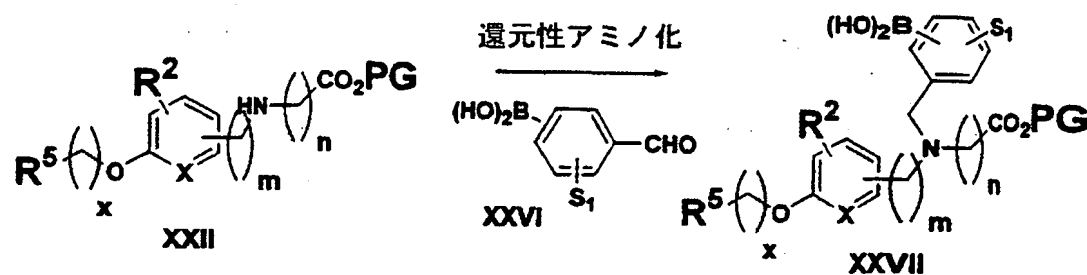
【化132】



【0081】

反応式8：

【化133】

S<sub>1</sub> = H、アルキル、ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ア

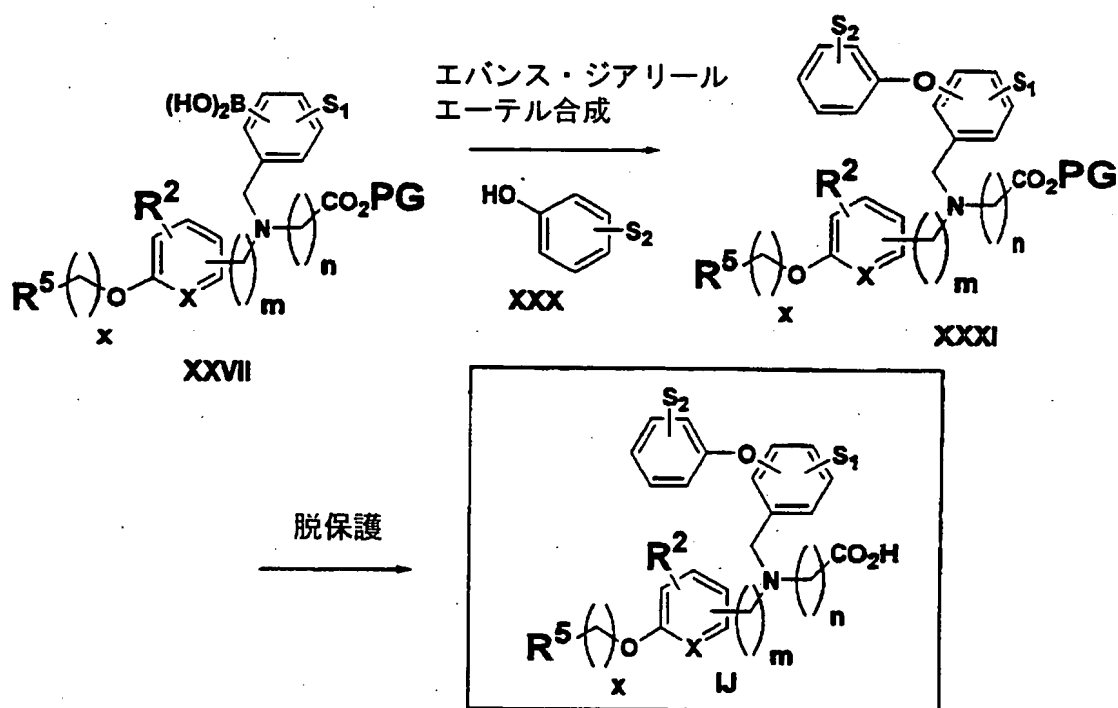
リールオキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、

$S_2 = H$ 、アルキル、ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アリールオキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコシカルボニル、アルキルアミノカルボニル

【0082】

反応式9：

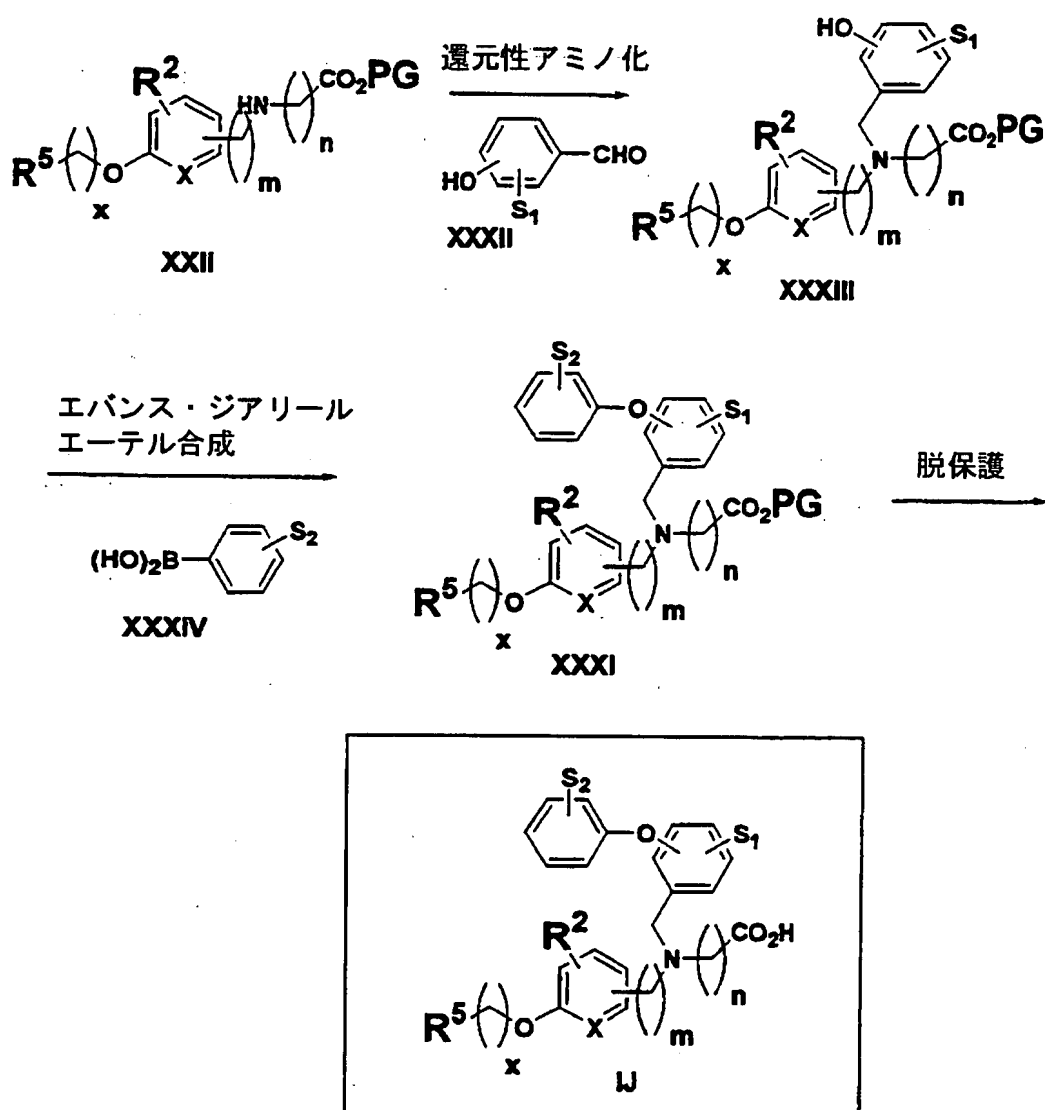
【化134】



【0083】

反応式10：

【化135】

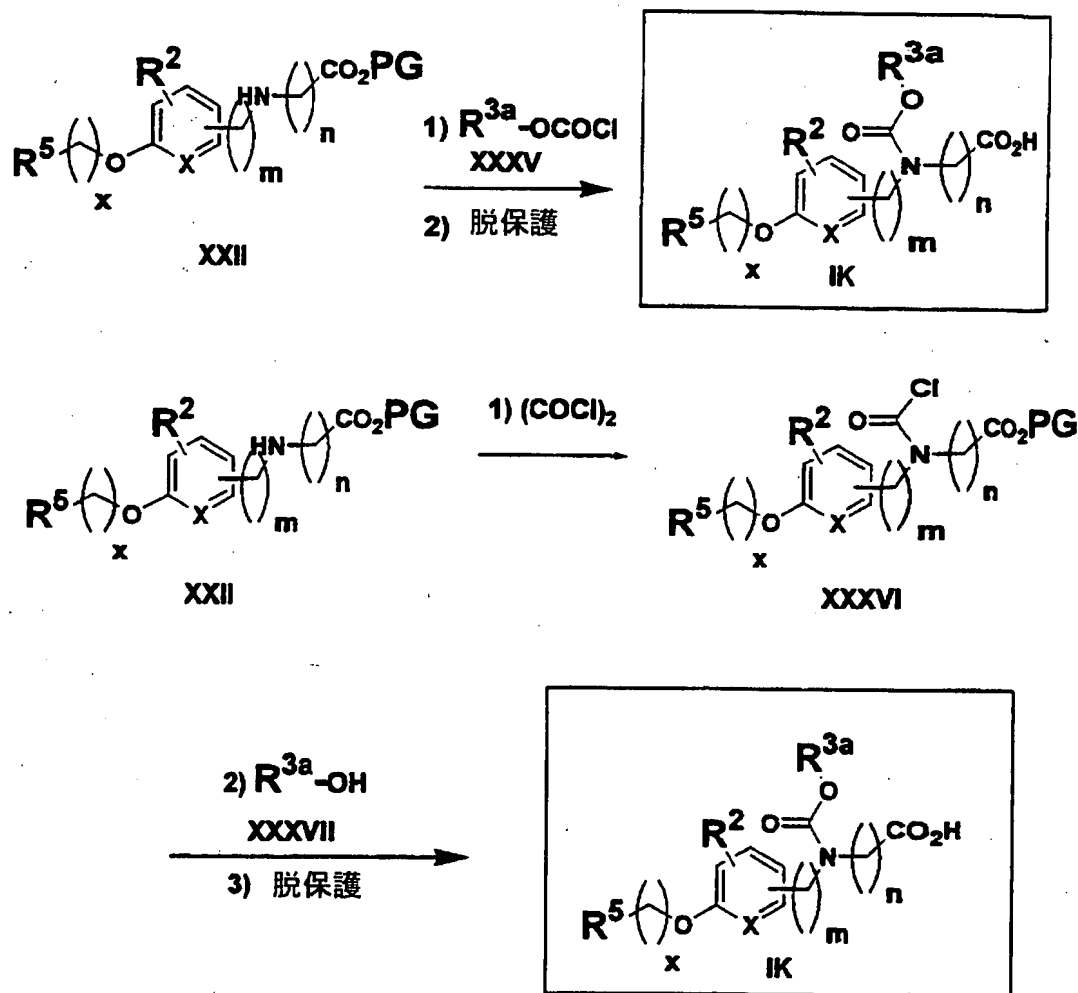


【0084】

反応式11:

【化136】

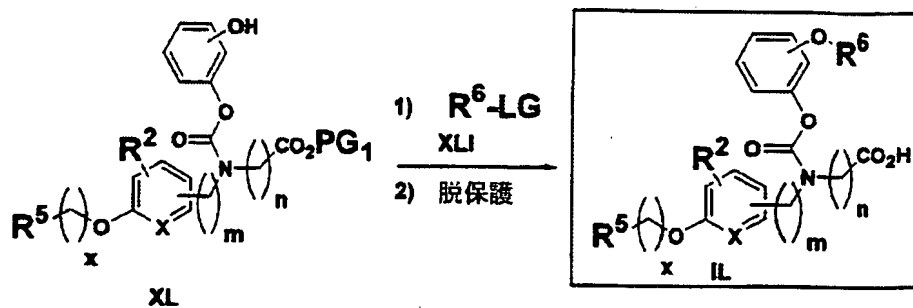
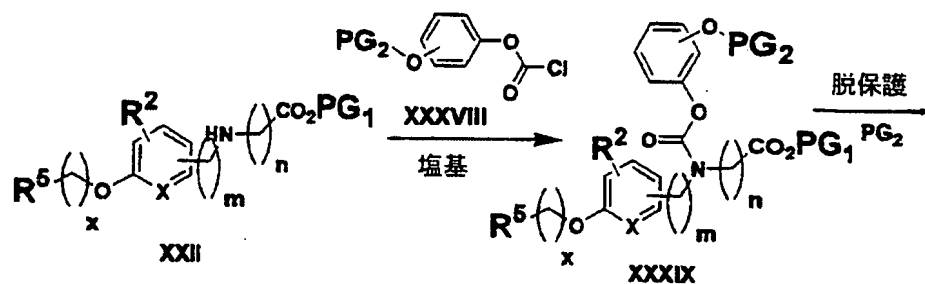




【0085】

反応式12:

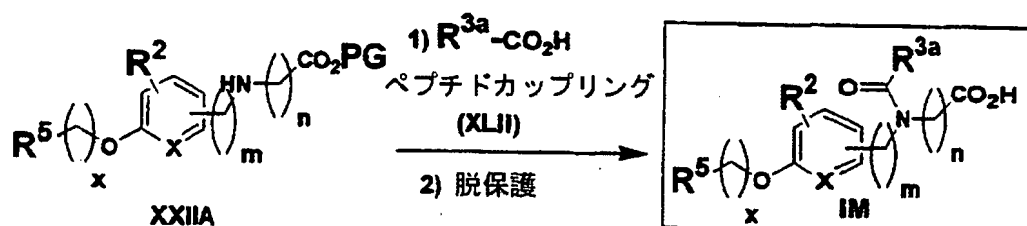
【化137】



【0086】

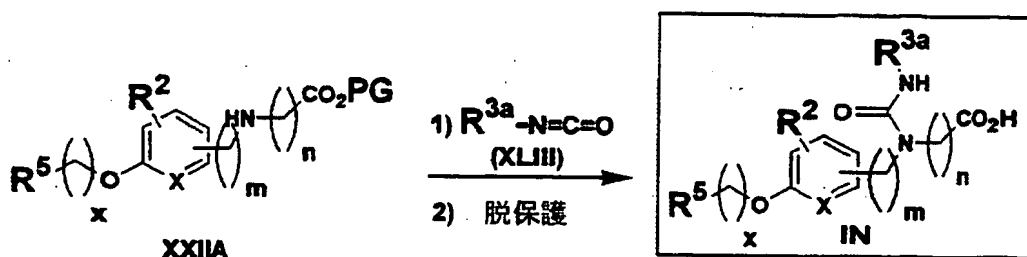
反応式13:

【化138】



反応式14:

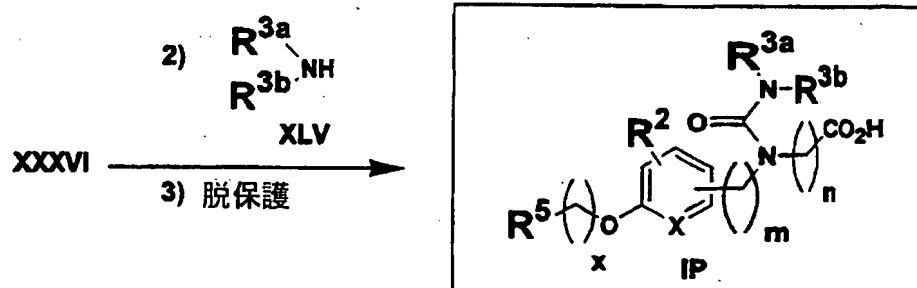
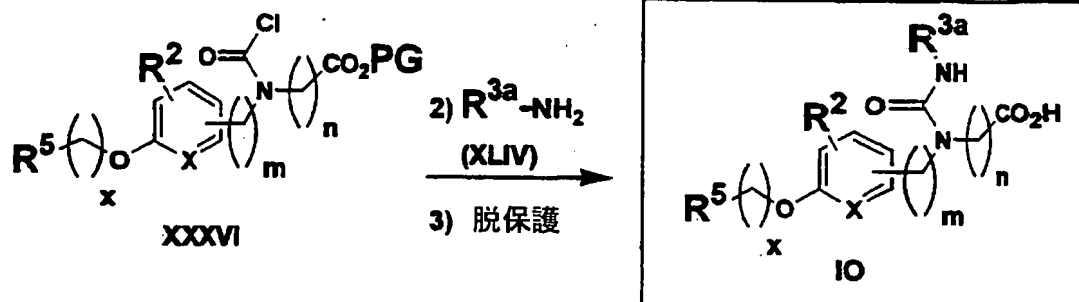
【化139】



【0087】

反応式15:

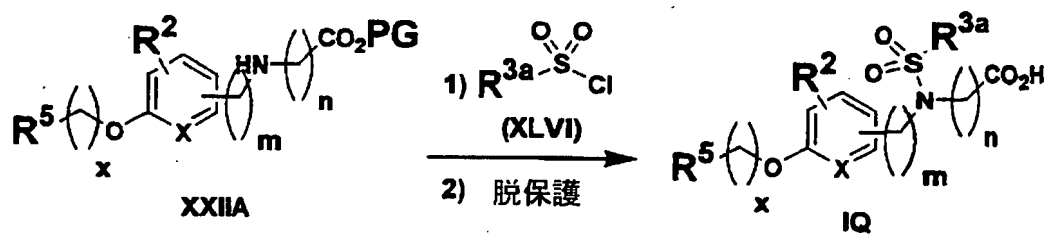
【化140】



【0088】

反応式16：

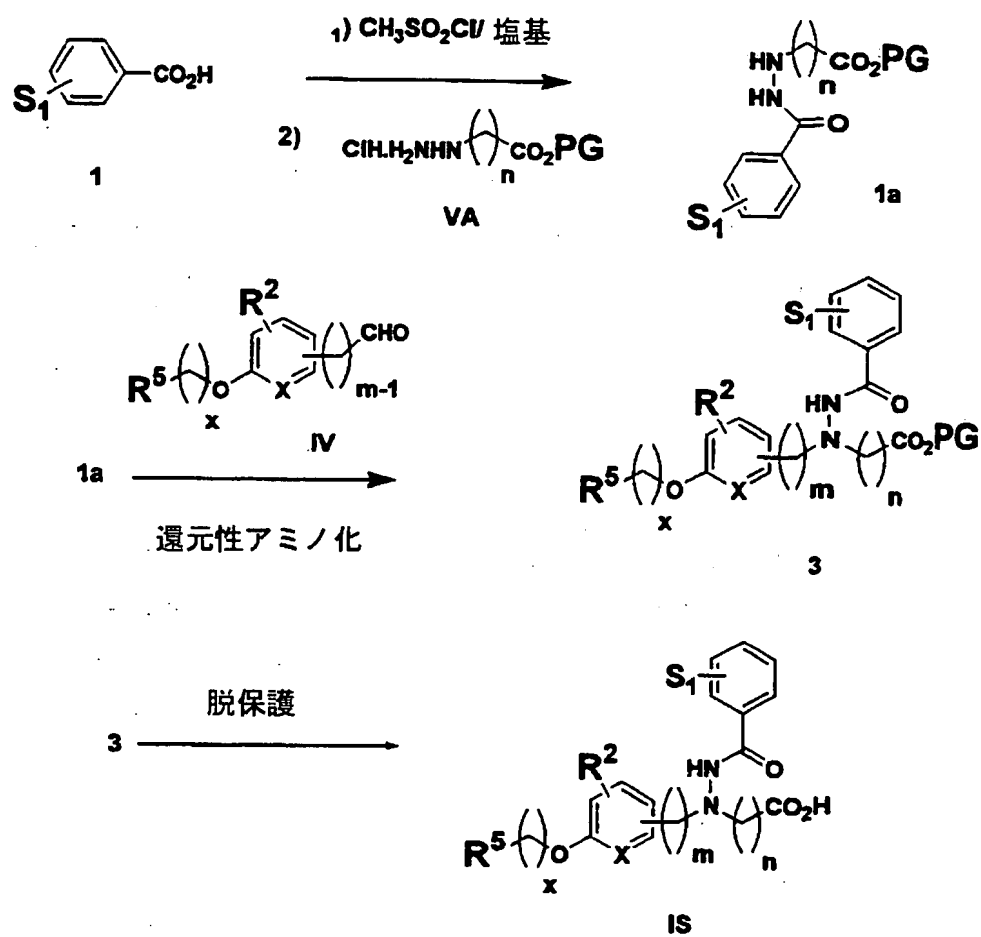
【化141】



反応式17：

【化142】

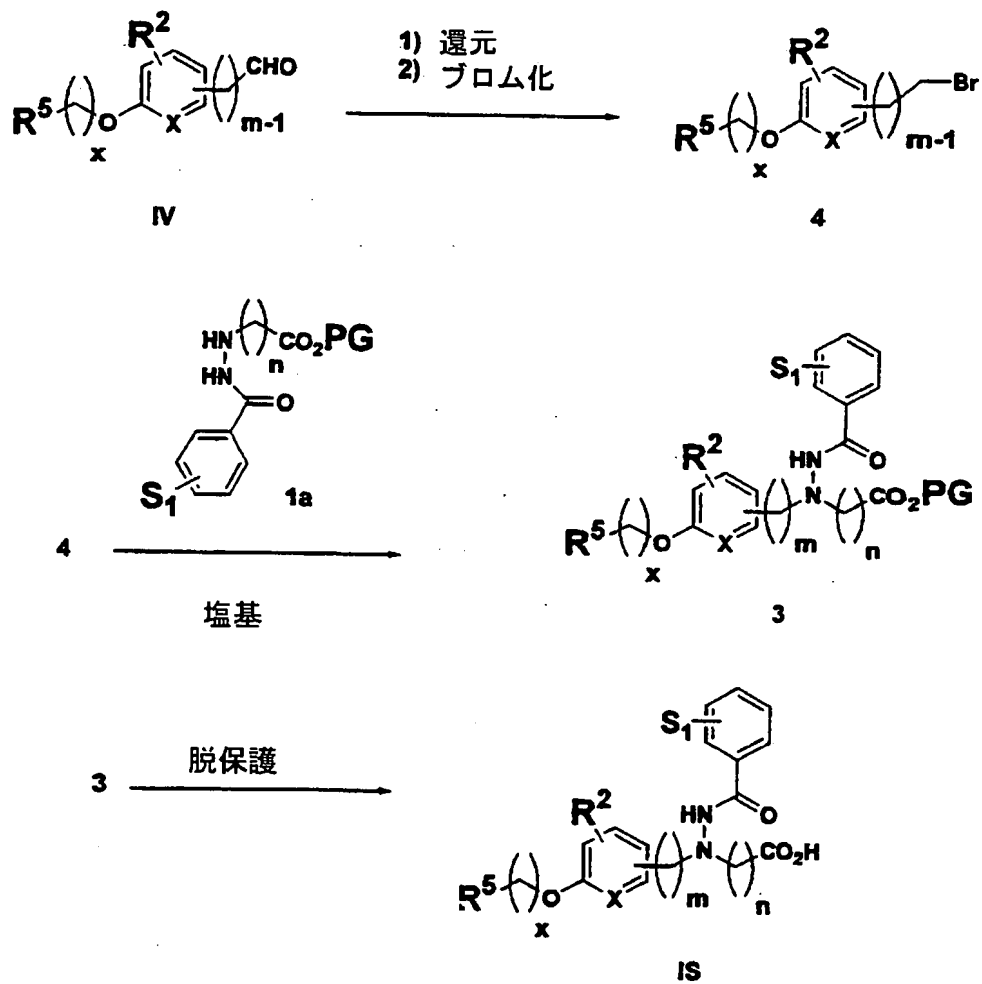




【0090】

反応式19：

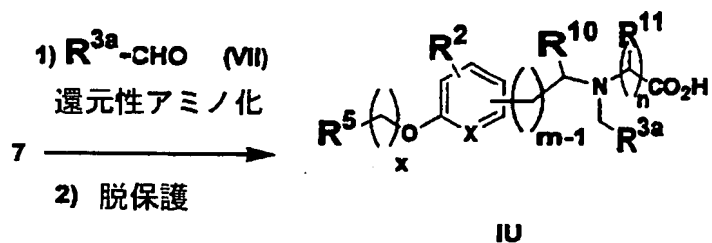
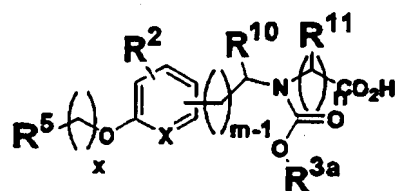
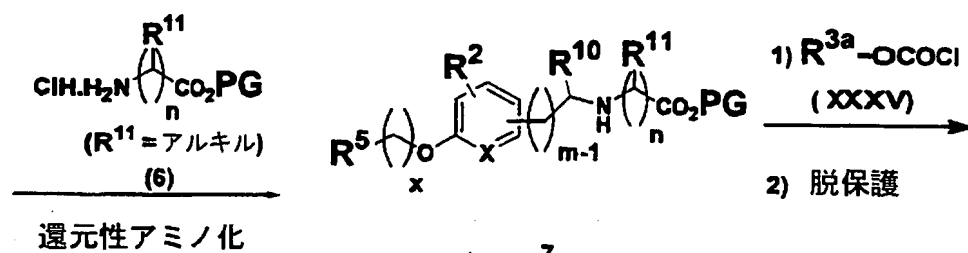
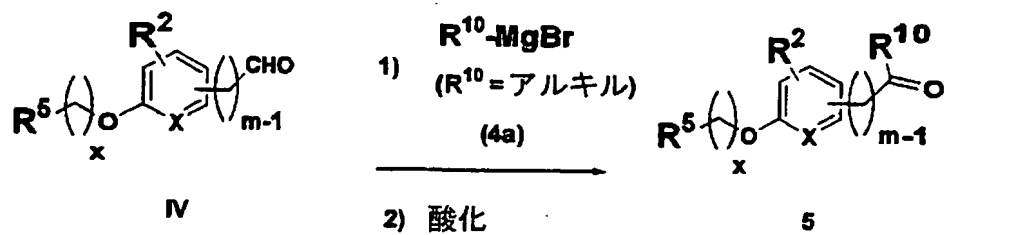
【化144】



【0091】

反応式20:

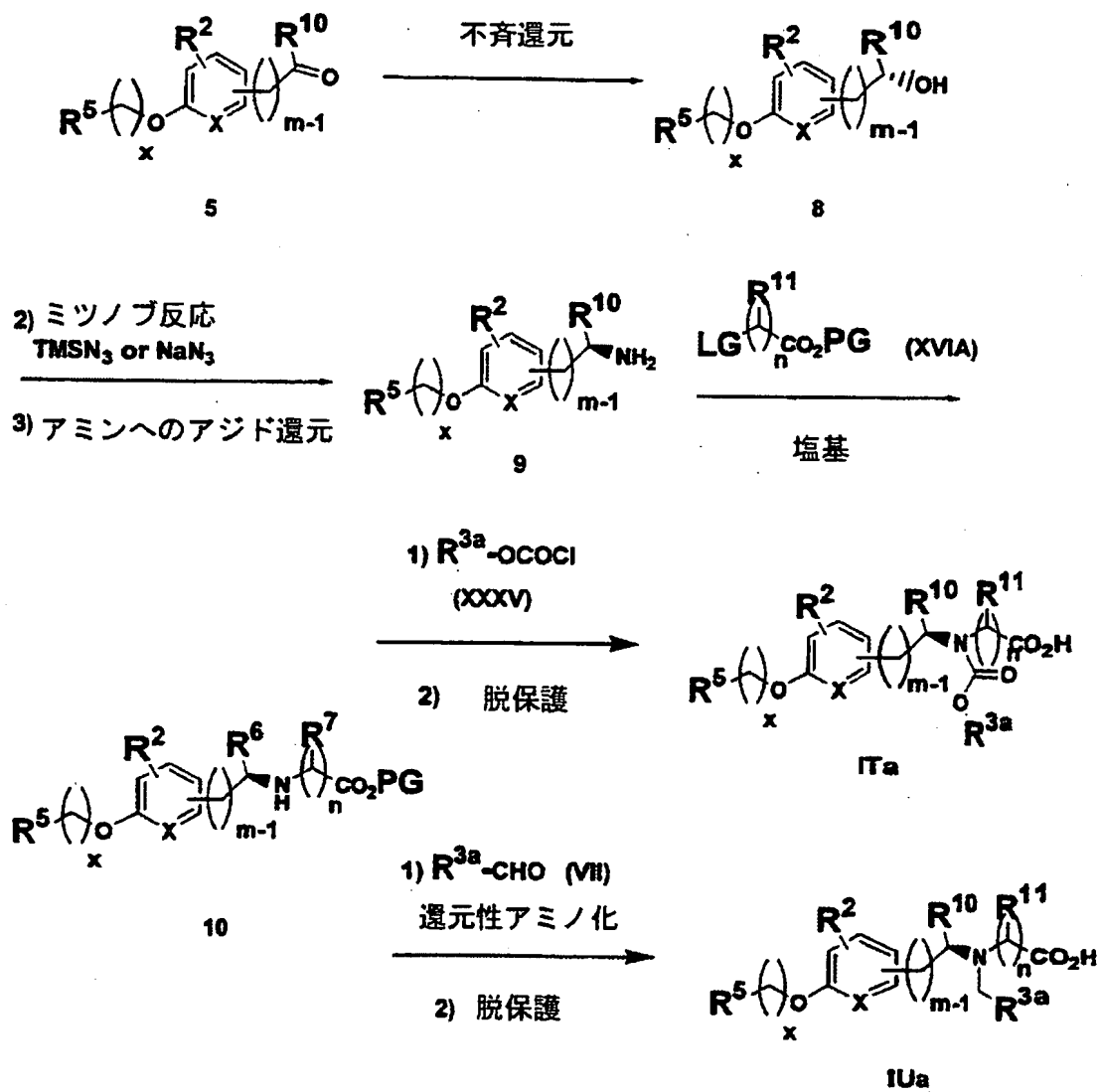
【化145】



【0092】

反応式21:

【化146】

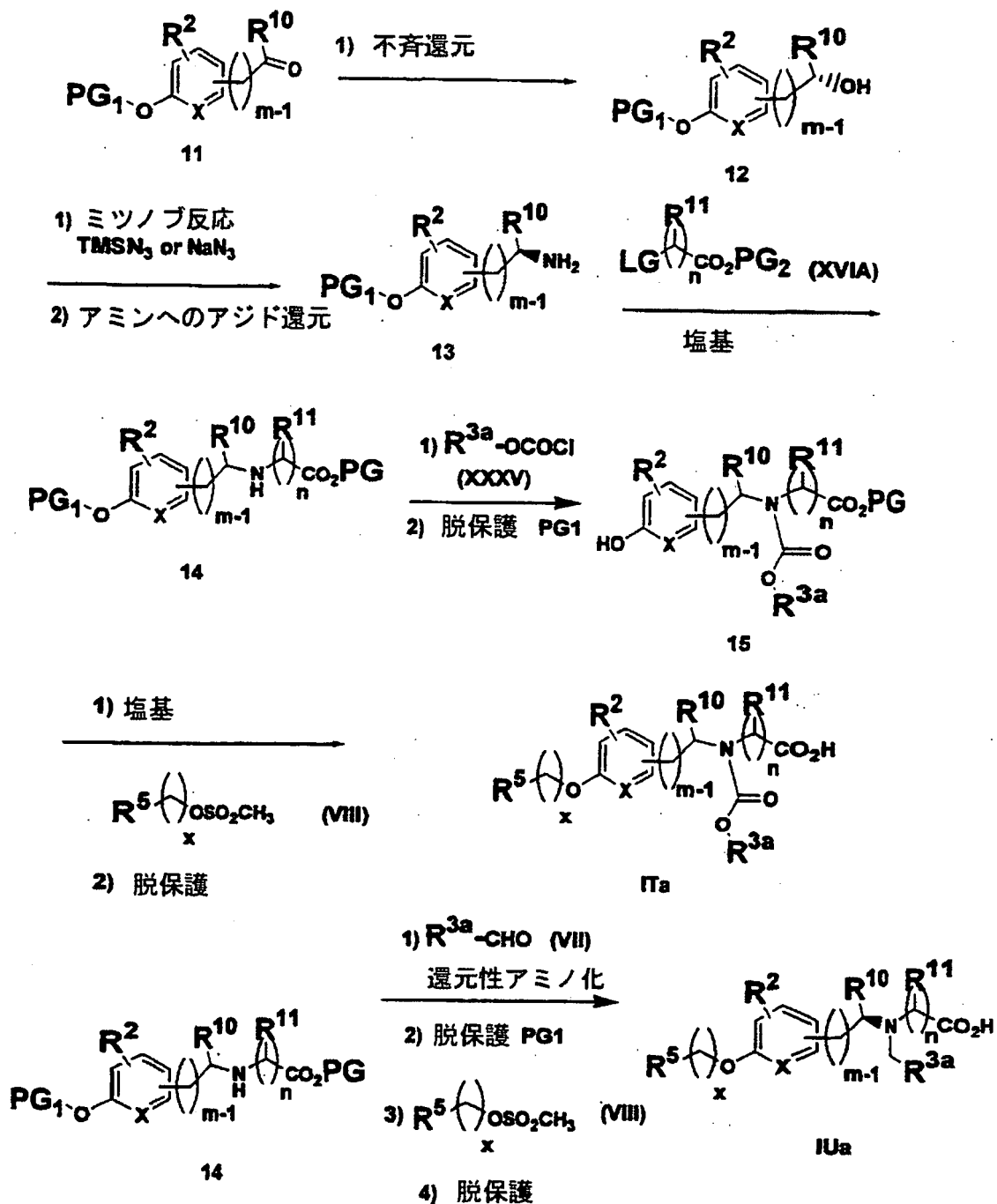


【0093】

反応式22：

【化147】



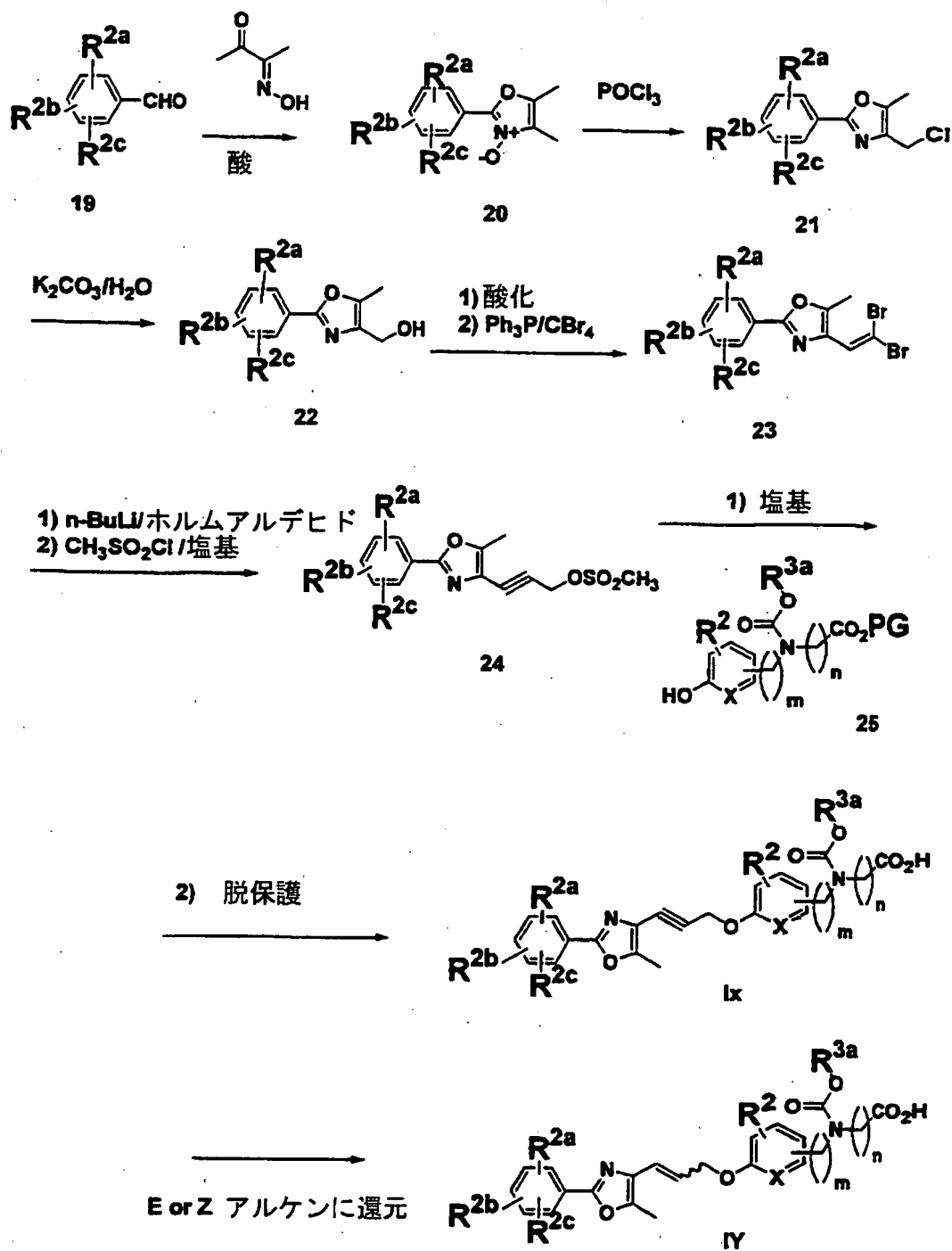


【0094】

反応式23:

【化148】

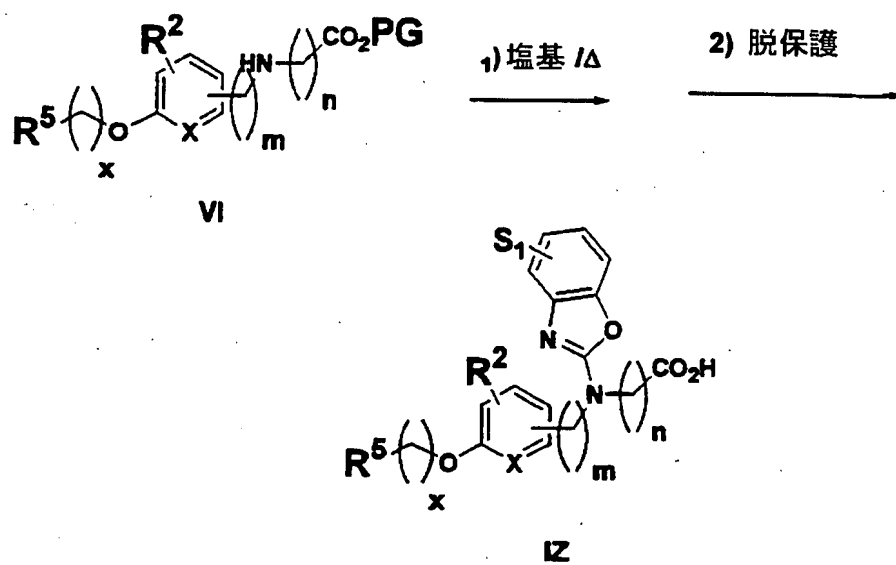
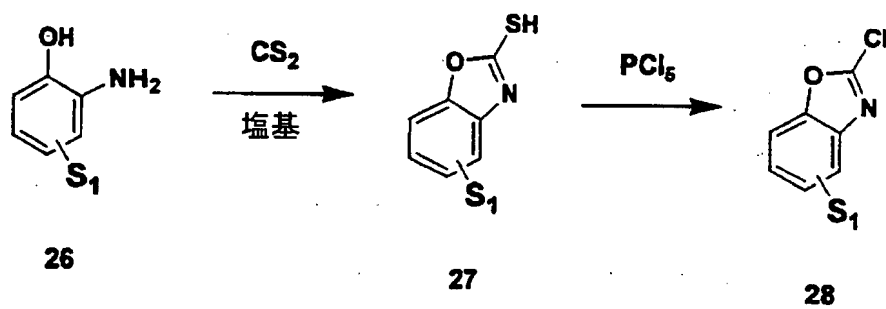




【0096】

反応式25:

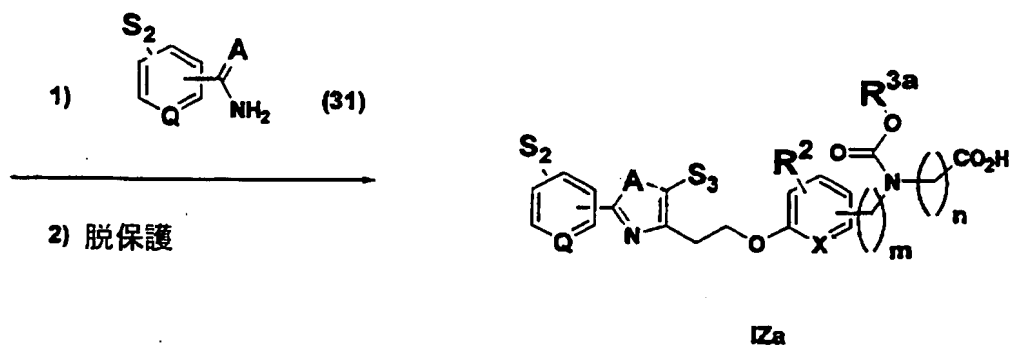
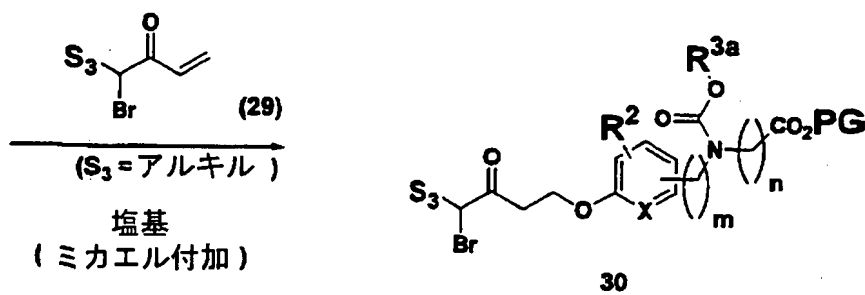
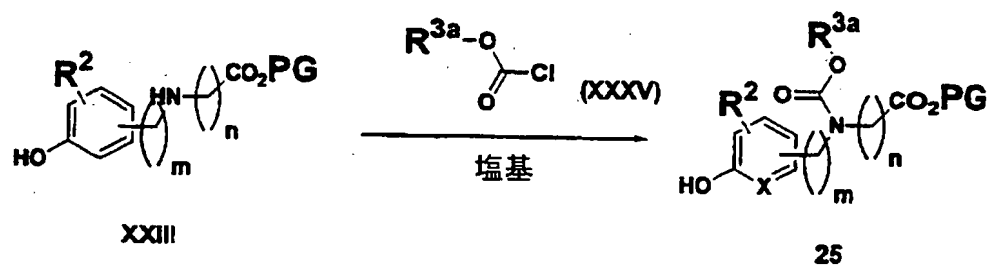
【化150】



【0097】

反応式26：

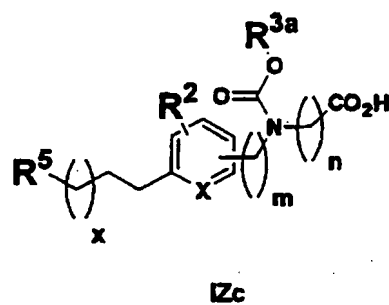
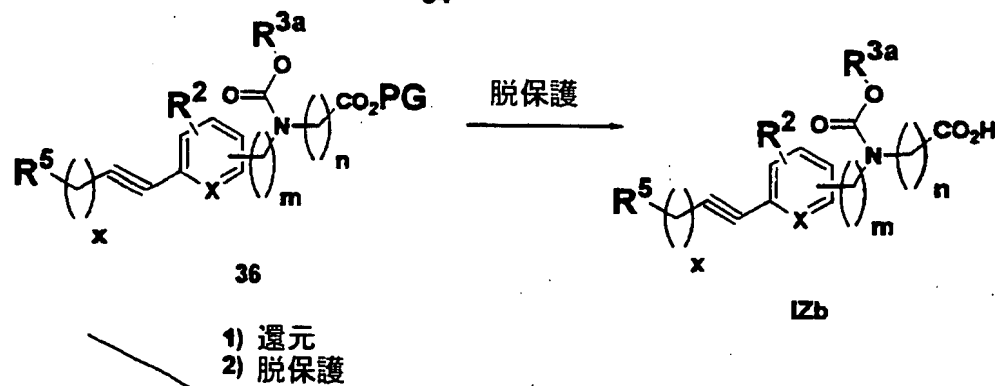
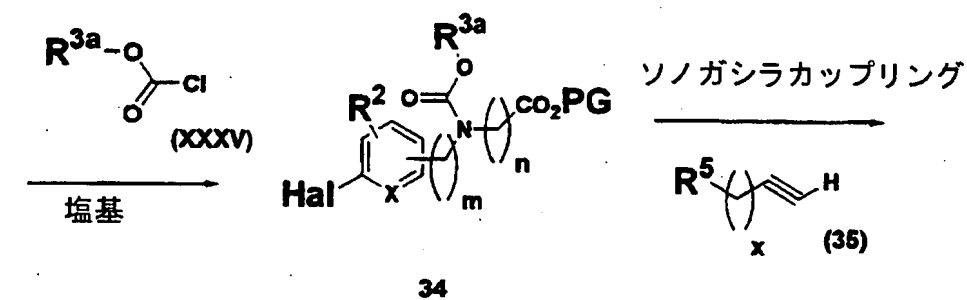
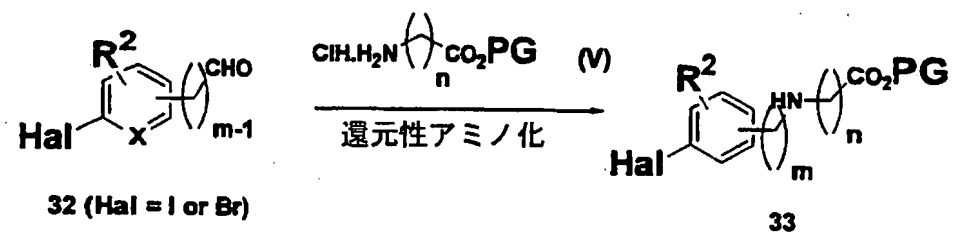
【化151】



【0098】

反応式27：

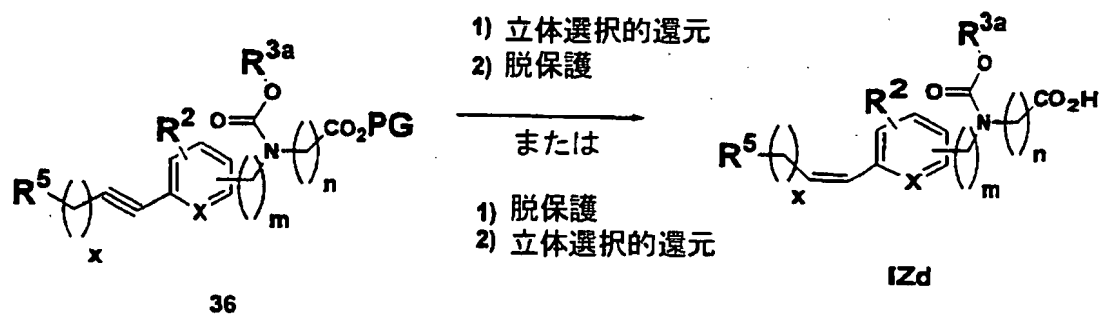
【化152】



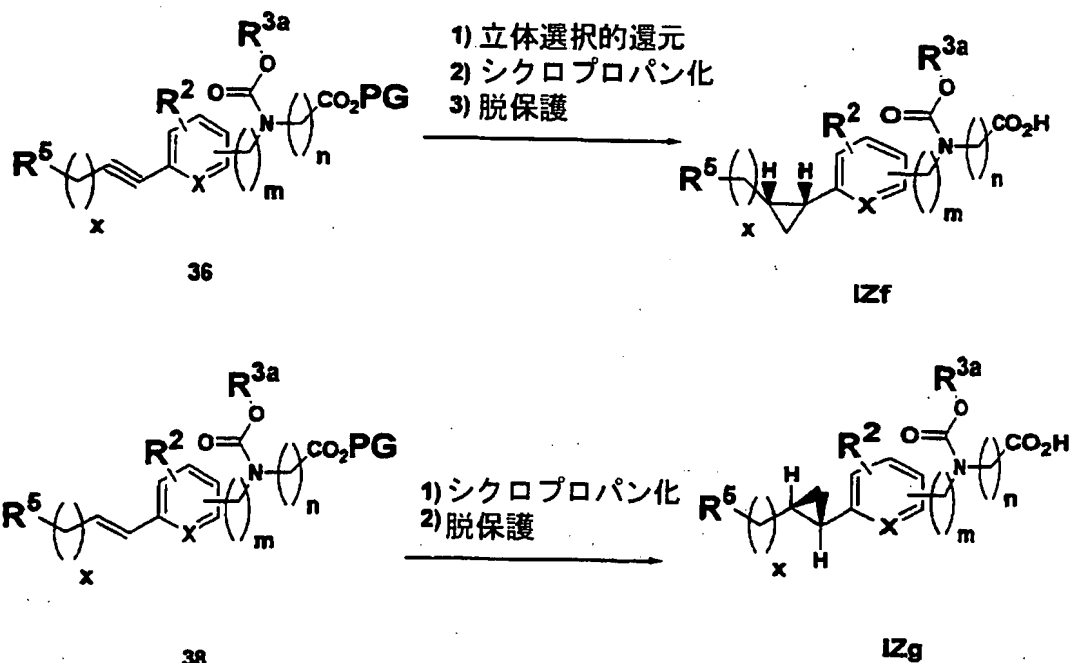
【0099】

反応式28:

【化153】







## 【0102】

他に特別な指示がない限り、本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“低級アルキル”、“アルキル”または“alk”としては、ノルマル鎖の炭素数1～20、好ましくは1～10、より好ましくは1～8の直鎖および分枝鎖炭化水素の両方が包含され、かつ必要に応じてノルマル鎖に酸素または窒素を含有してもよく、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、これらの各種分枝鎖異性体等、並びにかかる基の1～4個の置換基、たとえばF、Br、ClもしくはIまたはCF<sub>3</sub>などのハロ、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール（アリール）もしくはジアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シクロヘテロアルキル、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリール

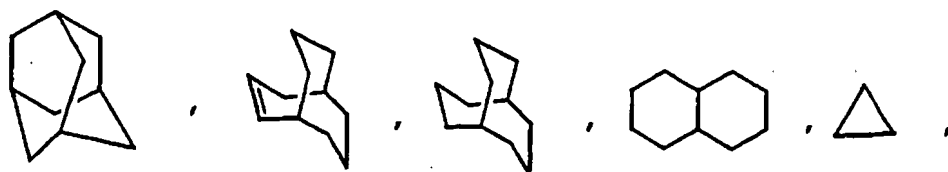


カルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキルおよび／またはアルキルチオおよび／または $R^3$ 基のいずれかを有するものが挙げられる。

### 【0103】

他に特別な指示がない限り、本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“シクロアルキル”としては、モノ環式アルキル、ジ環式アルキルおよびトリ環式アルキルを含む1～3つの環を含有し、これらの環を形成する総数3～20の炭素を有し、好ましくは1つの環を形成する3～10の炭素を有する飽和または部分不飽和（1または2つの二重結合を含有）の環式炭化水素基が包含され、かつアリールの場合の記載と同様に、1または2つの芳香族環に縮合してもよく、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

### 【化156】



が挙げられ、これらの基のいずれも、必要に応じて1～4個の置換基、たとえばハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリールカルボニルアミノ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび／またはアルキルチオおよび／またはアルキルの場合の置換基のいずれかで置換されてよい。

### 【0104】

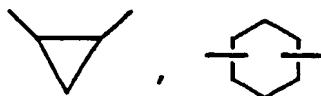
本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“シクロアルケニル”とは、3～12の炭素、好ましくは5～10の炭素および1または2つの二重結合を有する環式炭化水素を指称する。シクロアルケニル基の具体例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シク

ロヘキサジエニル、およびシクロヘプタジエニルが挙げられ、これらは必要に応じてシクロアルキルの場合と同様に置換されてよい。

### 【0105】

本明細書で用いる語句“シクロアルキレン”とは、自由な結合手を有する“シクロアルキル”基を指称し、すなわち結合基、たとえば

### 【化157】



等であって、必要に応じて“シクロアルキル”の場合と同様に置換されてよい。

### 【0106】

他に特別な指示がない限り、本明細書でそれ自体または他の基の一部として用いる語句“低級アルケニル”または“アルケニル”とは、ノルマル鎖の炭素数2～20、好ましくは2～12、より好ましくは2～8で、ノルマル鎖に1～6つの二重結合を有する直鎖または分枝鎖基を指称し、かつ必要に応じてノルマル鎖に酸素または窒素を含有してもよく、たとえばビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、4,8,12-テトラデカトリエニル等が挙げられ、これらは必要に応じて1～4個の置換基、たとえばハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオおよび／または上記アルキルの場合の置換基のいずれかで置換されてよい。

### 【0107】

他に特別な指示がない限り、本明細書でそれ自体または他の基の一部として用いる語句“低級アルキニル”または“アルキニル”とは、ノルマル鎖の炭素数2～20、好ましくは2～12、より好ましくは2～8で、ノルマル鎖に1つの三

重結合を有する直鎖または分枝鎖基を指称し、かつ必要に応じてノルマル鎖に酸素または窒素を含有してもよく、たとえば2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニル等が挙げられ、これらは必要に応じて1~4個の置換基、たとえばハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび/またはアルキルチオおよび/または上記アルキルの場合の置換基のいずれかで置換されてよい。

#### 【0108】

単独または他の基の一部として用いる語句“アリールアルケニル”または“アリールアルキニル”とは、アリール置換基を有する上記アルケニルおよびアルキニル基を指称する。

上記アルキル基が2つの異なる炭素原子にて他の基に結合する単結合を有する場合、それは“アルキレン”基と称せられ、かつ必要に応じて上記“アルキル”の場合と同様に置換されてよい。

#### 【0109】

上記アルケニル基および上記アルキニル基がそれぞれ、2つの異なる炭素原子にて結合のための単結合を有する場合、それらはそれぞれ、“アルケニレン基”および“アルキニレン基”と称せられ、かつ必要に応じて上記“アルケニル”および“アルキニル”の場合と同様に置換されてよい。

#### 【0110】

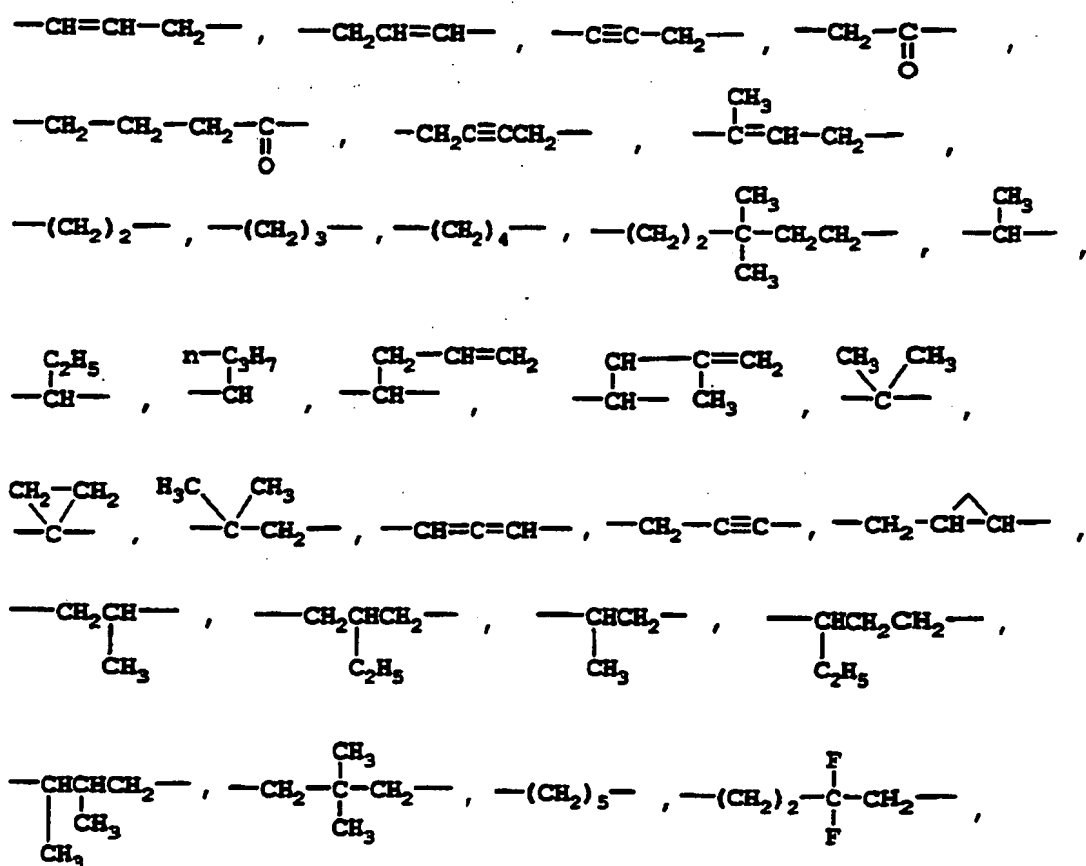
$(CH_2)_x$ 、 $(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_n$ または $(CH_2)_y$ は、本明細書記載のアルキレン、アレニル、アルケニレンまたはアルキニレンを包含し、これらはそれぞれ、必要に応じてノルマル鎖に酸素または窒素を含有してよく、また必要に応じて1、2または3個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル、アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、チ

オアルキル、ケト、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アルキルカルボニルアミノまたはアルキルカルボニルオキシが挙げられ；アルキル置換基は、 $(CH_2)_x$ または $(CH_2)_m$ または $(CH_2)_n$ 基中の1または2の炭素に結合して、シクロアルキル基を形成しうる炭素数1～4のアルキレン成分であってもよい。

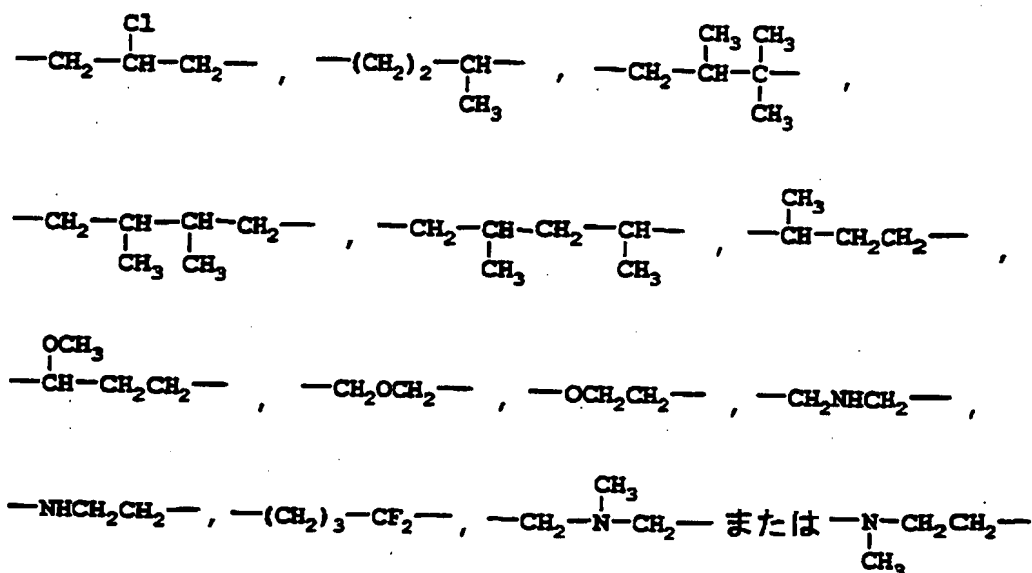
【0111】

$(CH_2)_x$ 、 $(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_y$ 、アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンの具体例としては、

【化158】



【化159】



が挙げられる。

#### 【0112】

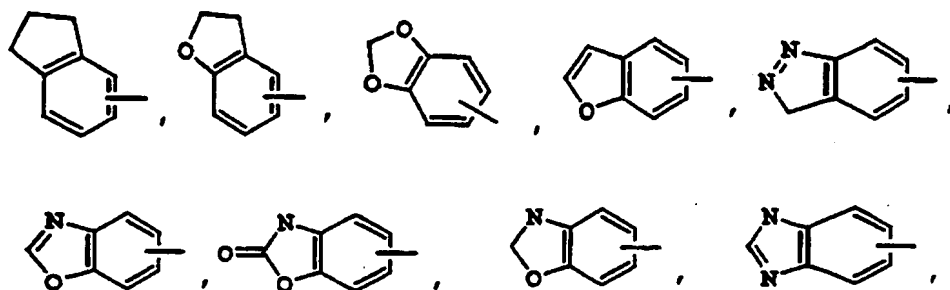
本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“ハロゲン”または“ハロ”とは、塩素、臭素、弗素および沃素並びに $\text{CF}_3$ を指称し、塩素または弗素が好ましい。

語句“金属イオン”とは、ナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ金属イオンやマグネシウムおよびカルシウムなどのアルカリ土類金属イオン、並びに亜鉛およびアルミニウムを指称する。

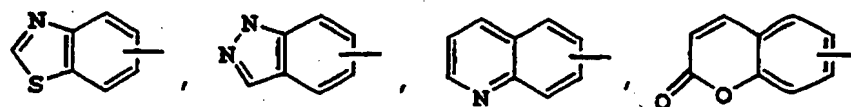
#### 【0113】

他に特別な指示がない限り、本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“アリール”とは、環部の炭素数6～10のモノ環式およびジ環式芳香族基（たとえばフェニル、または1-ナフチルおよび2-ナフチルを含むナフチル）を指称し、かつ必要に応じて炭素環式環またはヘテロ環式環に縮合する1～3つの追加の環（たとえばアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは

#### 【化160】



## 【化161】



などのシクロヘテロアルキル環)を有してよく、また必要に応じて有効炭素原子を介して、1、2または3個の基で置換されてよく、かかる置換基としては、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルケニル、アミノカルボニルアリール、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ [ここで、アミノは1または2個の置換基(アルキル、アリールまたは定義で述べた他のアリール化合物のいずれかである)を有する]、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノまたはアリールスルホンアミノカルボニルおよび/または上記アルキルの場合の置

換基のいずれかから選ばれる。

#### 【0114】

他に特別な指示がない限り、本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“低級アルコキシ”、“アルコキシ”、“アリールオキシ”または“アラルコキシ”としては、上記アルキル、アラルキルまたはアリール基が酸素原子に結合したものを包含する。

他に特別な指示がない限り、本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“置換アミノ”とは、1または2個の置換基で置換されたアミノを指称し、かかる置換基としては同一または異なって、たとえばアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはチオアルキルであってよい。

#### 【0115】

これらの置換基はさらに、カルボン酸および／または上記アルキルの場合の置換基のいずれかで置換されてもよい。加えて、アミノ置換基は、それらが結合する窒素原子と共に合して、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、4-モルホリニル、4-チアモルホリニル、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アリールアルキル-1-ピペラジニル、4-ジアリールアルキル-1-ピペラジニル、または必要に応じてアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチルまたはヒドロキシで置換されてよい1-ピロリジニル、1-ピペリジニルもしくは1-アゼピニルを形成してもよい。

#### 【0116】

他に特別な指示がない限り、本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“低級アルキルチオ”、“アルキルチオ”、“アリールチオ”または“アラルキルチオ”としては、上記アルキル、アラルキルまたはアリール基が硫黄原子に結合したものが包含される。

他に特別な指示がない限り、本明細書で単独または他の基の一部として用いる

語句“低級アルキルアミノ”、“アルキルアミノ”、“アリアルアミノ”または“アリアルアルキルアミノ”としては、上記アルキル、アリアルまたはアリアルアルキル基が窒素原子に結合したものが包含される。

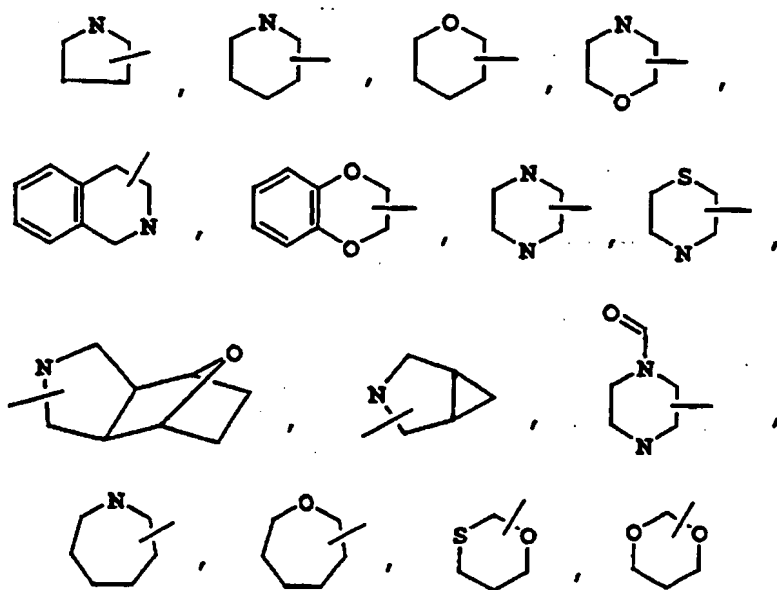
### 【0117】

他に特別な指示がない限り、本明細書でそれ自体または他の基の一部として用いられる語句“アシル”とは、有機基がカルボニル ( $C=O$ ) 基に結合したものを指称し；アシル基の具体例としては、 $R^3$  基のいずれかがカルボニルに結合したもの、たとえばアルカノイル、アルケノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロアロイル、シクロアルカノイル、シクロヘテロアルカノイル等が挙げられる。

### 【0118】

他に特別な指示がない限り、本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“シクロヘテロアルキル”とは、1～2のヘテロ原子（たとえば窒素、酸素および／または硫黄）を有し、可能ならば、必要に応じて結合基 ( $CH_2$ )<sub>p</sub>（ここで、pは1、2または3）を介して炭素原子またはヘテロ原子によって結合する、5、6または7員飽和もしくは部分不飽和環を指称し、たとえば

### 【化162】



等が挙げられる。これらの基は、1～4個の置換基、たとえばアルキル、ハロ、



オキソおよび／または上記アルキルあるいはアリールの場合の置換基のいずれかを含有してもよい。さらに、シクロヘテロアルキル環はいずれも、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環に縮合しうる。

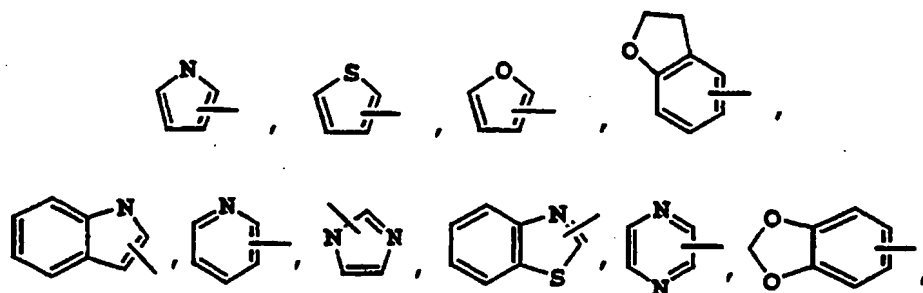
### 【0119】

他に特別な指示がない限り、本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“ヘテロアリール”とは、1、2、3または4つのヘテロ原子、たとえば窒素、酸素または硫黄を有する5または6員芳香族環、および該環がアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環（たとえばベンゾチオフェニル、インドリル）に縮合したものを指称し、かつ可能なN-オキシド体も含まれる。

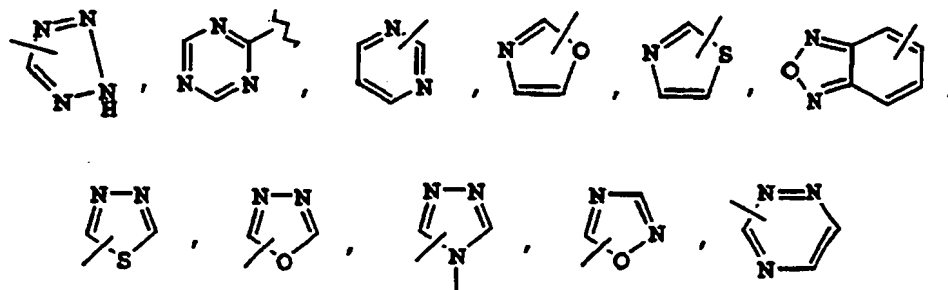
### 【0120】

ヘテロアリール基は必要に応じて、1～4個の置換基、たとえば上記アルキルまたはアリールの場合の置換基のいずれかを含有してもよい。ヘテロアリール基の具体例としては、

### 【化163】



### 【化164】



等が挙げられる。

## 【0121】

本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“シクロヘテロアルキルアルキル”とは、上記シクロヘテロアルキル基がC原子またはヘテロ原子を介して $(CH_2)_p$ 鎖に結合したものを指称する。

本明細書で単独または他の基の一部として用いる語句“ヘテロアリールアルキル”または“ヘテロアリールアルケニル”とは、上記ヘテロアリール基がC原子またはヘテロ原子を介して、上記の $-(CH_2)_p$ -鎖、アルキレンまたはアルケニレンに結合したものを指称する。

## 【0122】

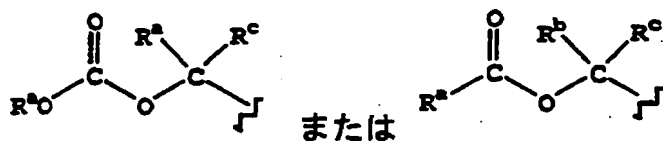
本明細書で用いる語句“ポリハロアルキル”とは、2～9個、好ましくは2～5個のハロ置換基、たとえばFまたはCl、好ましくはFを有する上記“アルキル”基を指称し、たとえば $CF_3CH_2$ 、 $CF_3$ または $CF_3CF_2CH_2$ が挙げられる。

本明細書で用いる語句“ポリハロアルキルオキシ”とは、2～9個、好ましくは2～5個のハロ置換基、たとえばFまたはCl、好ましくはFを有する上記“アルコキシ”または“アルキルオキシ”を指称し、たとえば $CF_3CH_2O$ 、 $CF_3O$ または $CF_3CF_2CH_2O$ が挙げられる。

## 【0123】

本明細書で用いる語句“プロドラッグエステル”としては、メチル、エチル、ベンジルなどのカルボン酸およびリン酸エステルの分野で公知のプロドラッグエステルが包含される。 $R^a$ の他のプロドラッグエステルの具体例としては、

## 【化165】

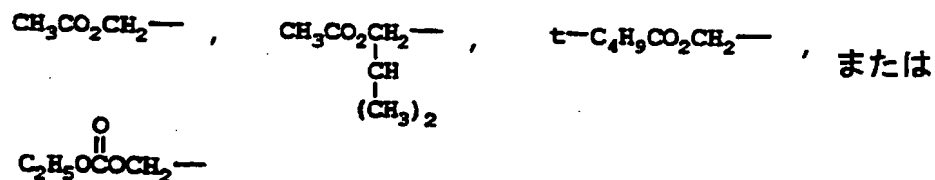


(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ はH、アルキル、アリールまたはアリールーアルキルで、但し、 $R^aO$ はHOではない)  
などの(1-アルカノイルオキシ)アルキルが挙げられる。

## 【0124】

かかるプロドラッグエステル $R^4$ の具体例としては、

## 【化166】

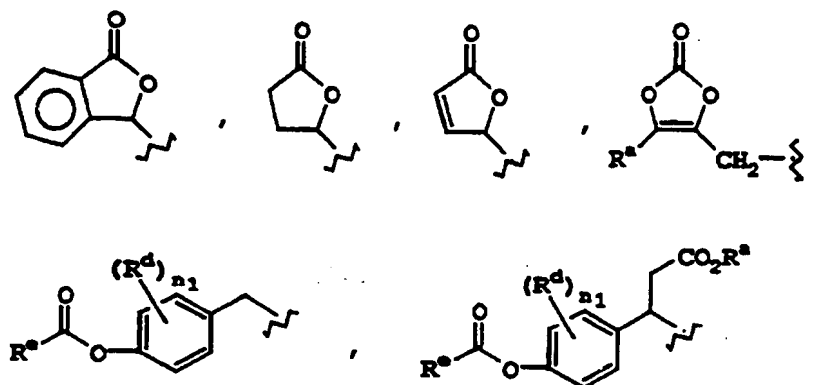


が挙げられる。

## 【0125】

適当なプロドラッグエステル $R^4$ の他の具体例としては、

## 【化167】



が挙げられ、ここで、 $R^a$ はH、アルキル（たとえばメチルまたはt-ブチル）、アリールアルキル（たとえばベンジル）またはアリール（たとえばフェニル）であってよく； $R^d$ はH、アルキル、ハロゲンまたはアルコキシ； $R^e$ はアルキル、アリール、アリールアルキルまたはアルコキシル；および $n_1$ は0、1または2である。

## 【0126】

式Iの化合物が酸形状にある場合、該化合物は、医薬的に許容し得る塩を形成することができ、かかる塩としては、たとえばリチウム、ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属塩；カルシウムまたはマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩；並びに亜鉛またはアルミニウムの塩および他のカチオン、たとえばアン

モニウム、コリン、ジエタノールアミン、リシン（DまたはL）、エチレンジアミン、*t*-ブチルアミン、*t*-オクチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS）、N-メチルグルコサミン（NMG）、トリエタノールアミンおよびデヒドロアビエチルアミンの塩が挙げられる。

#### 【0127】

本発明化合物の全ての立体異性体が、混合物または純粋もしくは実質的に純粋な形状で意図される。本発明化合物は、いずれか1つを含む炭素原子またはR置換基のいずれかに不斉中心を有することができる。従って、式Iの化合物は、エナンチオマーもしくはジアステレオマー形状またはこれらの混合物で存在しうる。

#### 【0128】

製造法の出発物質として、ラセミ化合物、エナンチオマーまたはジアステレオマーを利用できる。ジアステレオマーもしくはエナンチオマー生成物を製造する場合、これらを通常の方法、たとえばクロマトグラフィーまたは分別結晶法で分離することができる。

#### 【0129】

式Iの化合物は、所望ならば、脂血症低下剤もしくは脂質低下剤の1種以上および／または他種の治療剤（抗糖尿病剤、抗肥満症剤、抗高血圧剤、血小板凝集抑制剤、および／または抗骨粗しょう症剤を含む）の1種以上と組合せて使用でき、これらを同一の投与製剤、別々の経口投与製剤または注射で投与することができる。

#### 【0130】

式Iの本発明化合物と必要に応じて組合せて使用しうる脂血症低下剤もしくは脂質低下剤としては、MTP抑制剤、HMG CoAレダクターゼ抑制剤、スクアレンシンセターゼ抑制剤、フィブリン酸誘導体、ACAT抑制剤、リポキシゲナーゼ抑制剤、コレステロール吸収抑制剤、腸Na<sup>+</sup>／胆汁酸共輸送インヒビター、LDLレセプタ活性のアップレギュレーター、胆汁酸金属イオン封鎖剤、および／またはニコチン酸およびその誘導体の1、2、3種もしくはそれ以上が包含される。

## 【0131】

本発明で用いるMTP抑制剤としては、U.S.特許No.5595872、U.S.特許No.5739135、U.S.特許No.5712279、U.S.特許No.5760246、U.S.特許No.5827875、U.S.特許No.5885983、およびU.S.特許出願No.09/175180（1998年10月20日出願）（現U.S.特許No.5962440）に開示のMTP抑制剤が挙げられる。上記特許および出願のそれぞれに開示の好適とされるMTP抑制剤が好ましい。

## 【0132】

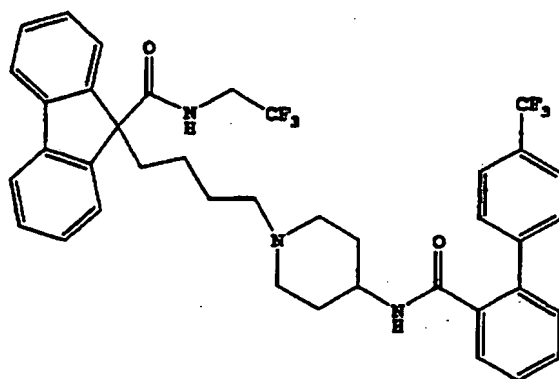
上記U.S.特許および出願の全てを、参考までに本明細書に導入する。

本発明に従って使用されうる最も好ましいMTP抑制剤としては、上記U.S.特許No.5739135、5712279および5760246に記載の好ましいMTP抑制剤である。

## 【0133】

最も好ましいMTP抑制剤は、式：

## 【化168】



の9-[4-[4-[ [2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミドである。

## 【0134】

脂血症低下剤としてはHMG CoAレダクターゼ抑制剤であってよく、たとえば、これらに限定されるものでないが、U.S.特許No.3983140に開示のメバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許No.4231938に開示のロバ

スタチン（メビノリン）および関連化合物、U.S.特許No. 4346227に開示のプラバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許No. 4448784および4450171に開示のシンバスタチンおよび関連化合物が挙げられる。

#### 【0135】

本発明で使用する他のHMG CoAレダクターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものでないが、U.S.特許No. 5354772に開示のフルバスタチン、U.S.特許No. 5006530および5177080に開示のセリバスタチン、U.S.特許No. 4681893、5273995、5385929および5686104に開示のアトルバスタチン、U.S.特許No. 5011930に開示のイタバスタチン（ニッサン／サンキョウのニスバスタチン（NK-104））、U.S.特許No. 5260440に開示のシオノギーAstra／ゼネカ（Zeneca）ビススタチン（ZD-4522）およびU.S.特許No. 5753675に開示の関連スタチン化合物、U.S.特許No. 4613610に開示のメバロノラクトン誘導体のピラゾール類縁体、PCT出願WO86/03488に開示のメバロノラクトン誘導体のインデン類縁体、U.S.特許No. 4647576に開示の6-[2-(置換ピロール-1-イル)-アルキル]ピラン-2-オンおよびその誘導体、SearleのSC-45355（3-置換ペンタンジ酸誘導体）ジクロロアセテート、PCT出願WO86/07054に開示のメバロノラクトンのイミダゾール類縁体、フランス特許No. 2596393に開示の3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロパン-ホスホン酸誘導体、ヨーロッパ特許出願No. 0221025に開示の2,3-ジ置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、U.S.特許No. 4686237に開示のメバロノラクトンのナフチル類縁体、U.S.特許No. 4499289に開示の如くオクタヒドロナフタレン化合物、ヨーロッパ特許出願No. 0142146A2に開示のメビノリン（ロバスタチン）のケト類縁体、およびU.S.特許No. 5506219および5691322に開示のキノリンおよびピリジン誘導体が挙げられる。

#### 【0136】

さらに、本発明での使用に好適な、HMG CoAレダクターゼの抑制に有用なホスフィン酸化合物が、GB2205837に開示されている。

本発明での使用に好適なスクアレニンセターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものでないが、U.S.特許No. 5712396に開示の $\alpha$ -ホスホノスルホネート化合物、Billerらの「J. Med. Chem.」(Vol. 31、No. 10、1869-1871頁、1988年)に開示の、イソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホネート化合物を含むもの、並びにU.S.特許No. 4871721および4924024およびBiller S.A.、Neuenschwander K.、Poppipom M.M. およびPoulter C.D. の「Current Pharmaceutical Design」(2、1-40、1996年)に開示されるような他の公知のスクアレニンセターゼ抑制剤が挙げられる。

#### 【0137】

さらに、本発明での使用に好適な他のスクアレニンセターゼ抑制剤としては、P. Ortiz de Montellano らの「J. Med. Chem.」(20、243-249、1977年)に開示のテルペノイド・ピロホスフェート化合物、Corey およびVolante の「J. Am. Chem. Soc.」(98、1291-1293、1976年)に開示のファルネシル・ジホスフェート類縁体Aおよびプレスクアレニン・ピロホスフェート(P SQ-PP)類縁体、McClard R.W. らの「J.A.C.S.」(109、5544、1987年)に報告のホスフィニルホスホネート化合物、およびCapson T.L. のPhD論文「Dept. Med. Chem.」(U of Utah、Abstract、テーブル・オブ・コンテンツ、16、17、40-43、48-51頁、サマリー、1987年6月)に報告のシクロプロパン化合物が挙げられる。

#### 【0138】

本発明での使用に好適な他の脂血症低下剤としては、これらに限定されるものでないが、フィブリン酸誘導体、たとえばフェノフィブレート(fenofibrate)、ゲムフィプロジル、クロフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレート、クリノフィブレート等、プロブコール、およびU.S.特許No. 3674836に開示の関連化合物(プロブコールおよびゲムフィプロジルが好ましい)、胆汁酸金属イオン封鎖剤、たとえばコレステラミン(cholestyramine)、コレステポール(coletipol)およびDEAE-Sephadex (Secholex (登録商標)、Po

licexide (登録商標) ) およびコレスタゲル (cholestagel) (Sankyo/Geltex)、並びにリポスタビル (lipostabil) (Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050 (N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル (imanixil) (HOE-402)、テトラヒドロリプスタチン (THL)、イスチグマスタニル (istigmastanyl) ホスホリルコリン (SPC, Roche)、アミノシクロデキストリン (■辺製薬)、アジノモトAJ-814 (アズレン誘導体)、メリナミド (melinamide) (住友)、Sandoz 58-035、アメリカン・シアナミドCL-277082 およびCL-283546 (ジ置換尿素誘導体)、ニコチン酸 (niacin)、アシピモクス (acipimox)、アシフラン (acifran)、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、U.S.特許No. 4759923に開示の如くポリ (ジアリルメチルアミン) 誘導体、U.S.特許No. 4027009に開示の如く第四級アミンポリ (ジアリルジメチルアンモニウムクロリド) およびイオネン化合物 (ionenes)、および他の公知の血清コレステロール低下剤が挙げられる。

### 【0139】

脂血症低下剤としては、「Drugs of the Future」(24、9-15、1999年) (Avasimibe) ; Nicolosiらの「Atherosclerosis」(137 (1)、77-85、1998年、Shannon Irel) , “ACAT抑制剤 C1-1011はハムスターの大動脈脂肪線条領域の予防および緩解に有効である” ; Ghiselli Giancarloの「Cardiovasc. Drug Rev. 」(16 (1)、16-30、1998年) , “FCE 27677の薬理学的プロフィール: ApoB 100含有リポプロテインの肝分泌の選択的抑制によって仲介される効力のある脂血症低下活性を有する新規なACAT抑制剤” ; Smith C. らの「Bioorg. Med. Chem. Lett. 」(6 (1)、47-50、1996年) , “RP 73163: 生理学的利用性のアルキルスルフィニル-ジフェニルイミダゾールACAT抑制剤” ; Krauseらの「Inflammation: Mediators Pathways」(173-198、1995年、Ruffolo Robert R., Jr.、Hollinger Mannfred A. 編、フロリダ州Boca RatonのCRC出版) , “ACAT抑制剤: 実験動物における脂血症低下および抗アテローム硬化症活性の生理学的メカニズム



” ; Sliskovicらの「Curr. Med. Chem. 」 (1 (3)、204-225、1994年), “ACAT抑制剤:可能性のある抗アテローム硬化剤” ; Stoutらの「Chemtracts: Org. Chem. 」 (8 (6)、359-362、1995年), “アシル-CoAの抑制剤:コレステロール血症低下剤としてのコレステロールO-アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 6. 脂質調節活性を有する最初の水溶性ACAT抑制剤 アシル-CoAの抑制剤:コレステロール アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 7. コレステロール血症低下活性を高めた一連の置換N-フェニル-N'-[(1-フェニルシクロペンチル)メチル]尿素化合物の開発” に開示されるようなACAT抑制剤、あるいはTS-962 (大正製薬)であってよい。

#### 【0140】

脂血症低下剤は、MD-700 (大正製薬)やLY295427 (イーライ・リリー)などの、LD2レセプタ活性のアップレギュレーターであってよい。

脂血症低下剤は、コレステロール吸収抑制剤、好ましくはSchering-PloughのSCH48461並びに「Atherosclerosis」(115、45-63、1995年)および「J. Med. Chem. 」(41、973、1998年)に開示のものであってよい。

脂血症低下剤は、「Drugs of the Future」(24、425-430、1999年)に開示の如く腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送インヒビターであってよい。

好ましい脂血症低下剤は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、イタバスタチンおよびビサスタチンである。

#### 【0141】

上述のU.S.特許を参考までに本明細書に導入する。使用量および調剤は、フィジシャンズ・デスク・リファレンス (the Physician's Desk Reference) および/または上記特許に表示のものに準じる。

式Iの本発明化合物と脂血症低下剤の重量比は、約500:1~1:500、好ましくは約100:1~1:100の範囲内で選定される。

#### 【0142】

投与量は、患者の年令、体重および症状、並びに投与の型式、投与剤形、生活規制および所望結果に応じて注意深く調整しなければならない。

脂血症低下剤用の調剤および配合については、上述の各種特許や出願の開示に準ずる。

適用できる場合に使用される他の脂血症低下剤の調剤や配合については、フィジシャンズ・デスク・リファレンスの最新版に記載される。

#### 【0143】

経口投与の場合、MTP抑制剤を約0.01～500mg、好ましくは約0.1～100mgの範囲内の量で、1回または2～4回に分けて用いることにより、満足な結果を得ることができる。

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、MTP抑制剤を約1～500mg、好ましくは約2～400mg、より好ましくは約5～250mgの量で、1回または2～4回に分けて含有する。

#### 【0144】

経口投与の場合、HMG CoAレダクターゼ抑制剤、たとえばプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチンをフィジシャンズ・デスク・リファレンスに示される如く使用剤形にて、たとえば約1～2000mg、好ましくは約4～200mgの範囲内の量で用いることにより、満足な結果を得ることができる。

#### 【0145】

スクアレンシンセターゼ抑制剤は、約10～2000mg、好ましくは約25～200mgの範囲内の量の剤形で使用しうる。

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、HMG CoAレダクターゼ抑制剤を約0.1～100mg、好ましくは約0.5～80mg、より好ましくは約1～40mgの量で含有する。

#### 【0146】

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、スクアレンシンセターゼ抑制剤を約10～500mg、好ましくは約25～200mgの量で含有する。

また脂血症低下剤は、15-リポキシゲナーゼ(15-LO)抑制剤を含むリポキシゲナーゼ抑制剤、たとえばWO97/12615に開示のベンズイミダゾール誘導体、WO97/12613に開示の15-LO抑制剤、WO96/38144に開示のイソチアゾロン化合物、およびSendobryらの「Brit. J. Pharmacology」(120、1199-1206、1997年)、“重大な抗酸化薬特性がない高選択性15-リポキシゲナーゼ抑制剤による、ウサギのダイエツト誘発アテローム硬化症の減衰作用”やCornicelliらの「Current Pharmaceutical Design」(5、11-20、1999年)、“15-リポキシゲナーゼとその抑制：血管病の新しい治療ターゲット”に開示の15-LO抑制剤であつてよい。

#### 【0147】

式Iの化合物と脂血症低下剤は、共に合せて同一の経口投与剤形にて、あるいは別々の経口投与剤形で同時に使用されてよい。

上述の組成物(製剤)は、上記の投与剤形にて1回1回または2~4回の分割投与されてよい。患者への投与は、最初は低用量コンビネーションで、そして徐々に高用量コンビネーションに増やすことが望まれる。

#### 【0148】

好ましい脂血症低下剤は、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンもしくはセリバスタチン並びにニアシン(niacin)(ニコチン酸)および/またはコレスタゲル(cholestagel)である。

必要に応じて式Iの化合物と組合せて使用しうる抗糖尿病剤は、インスリン分泌促進薬あるいはインスリン感作物質を含む抗糖尿病剤または抗高血糖症剤の1、2、3種またはそれ以上であつてよく、たとえばビグアニド化合物、スルホニル尿素化合物、グルコシダーゼ抑制剤、PPAR $\gamma$ アゴニスト(作用薬)、たとえばチアゾリジンジオン化合物、aP2抑制剤、PPAR $\alpha/\gamma$ 二元作用薬、ジペプチジル・ペプチダーゼIV(DP4)抑制剤、SGLT2抑制剤、および/またはメグリチニド化合物(meglitinides)、並びにインスリン、および/またはグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)が挙げられる。

#### 【0149】

抗糖尿病剤は、経口用の抗高血糖症剤であってよく、好ましくはビグアニド、たとえばメトホルミンもしくはフェンホルミンまたはそれらの塩、好ましくは塩酸メトホルミンが挙げられる。

抗糖尿病剤がビグアニドの場合、式Iの化合物とビグアニドの重量比は約0.001:1~10:1、好ましくは約0.01:1~5:1の範囲内で選定される。

#### 【0150】

また抗糖尿病剤は、好ましくはスルホニル尿素化合物、たとえばグリブライド（グリベンクラミド (glibenclamide) としても公知）、グリメピリド (glimepiride)（U. S. 特許No. 4379785に開示）、グリピジド、グリクラジド (gliclazide) もしくはクロルプロパミド、 $\beta$ -細胞のATP-依存チャネルに作用する他の公知のスルホニル尿素化合物もしくは抗高血糖症剤であってもよく、グリブライドやグリピジドが好ましく、これらの抗糖尿病剤は同一のまたは別々の経口投与剤形で投与されてよい。

#### 【0151】

式Iの化合物とスルホニル尿素化合物の重量比は、約0.01:1~100:1、好ましくは約0.02:1~5:1の範囲で選定される。

また経口用の抗糖尿病剤は、グルコシダーゼ抑制剤、たとえばアカーボース (acarbose)（U. S. 特許No. 4904769に開示）またはミグリトール (miglitol)（U. S. 特許No. 4639436に開示）であってもよく、これらは同一のまたは別々の経口投与剤形で投与されてよい。

#### 【0152】

式Iの化合物とグルコシダーゼ抑制剤の重量比は、約0.01:1~100:1、好ましくは約0.05:1~10:1の範囲内で選定される。

式Iの化合物は、PPAR $\gamma$ アゴニスト、たとえばチアゾリジンジオン経口抗糖尿病剤または他のインスリン感作物質（NIDDM患者においてインスリン感受性効果を有する）、たとえばトログリタゾン (troglitazone (Warner-Lambert's Rezulin (登録商標)、U. S. 特許No. 4572912に開示)、ロシグリタゾン (rosiglitazone) (SKB)、ピオグリタゾン (pioglitazone

) (武■)、三菱のMCC-555 (U. S. 特許No. 5594016に開示)、Glaxo-Welcomes' GL-262570、エングリタゾン (englitazone) (CP-68722、Pfizer) もしくはダアーグリタゾン (darglitazone) (CP-86325、Pfizer)、イサグリタゾン (isaglitazone) (MIT/J & J)、JTT-501 (JPNT/P & U)、L-895645 (Merck)、R-119702 (三共/WL)、NN-2344 (Dr. Reddy/NN)、またはYM-440 (山之内)、好ましくはロシグリタゾンおよびピオグリタゾンと組合せて使用することもできる。

#### 【0153】

式Iの化合物とチアゾリジンジオンの重量比は、約0.01:1~100:1、好ましくは約0.05:1~10:1の範囲内で選定される。

スルホニル尿素およびチアゾリジンジオン化合物は、約150mgの経口用抗糖尿病剤より少ない量で、式Iの化合物を有する単一の錠剤の中に組込むことができる。

#### 【0154】

また式Iの化合物は、抗高血糖症剤、たとえばインスリンまたはグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、たとえばGLP-1 (1-36) アミド、GLP-1 (7-36) アミド、GLP-1 (7-37) (HabenerのU. S. 特許No. 5614492に開示) 並びにAC2993 (Amylin) およびLY-315902 (Lilly) と組合せて使用することができ、これらは、注射、鼻腔内、吸入もしくは経皮またはバツカル器具を介して投与されてよい。

#### 【0155】

存在する場合の、メトホルミン、スルホニル尿素化合物、たとえばグリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミドおよびグリクラジドおよびグルコシダーゼ抑制剤アカーボースもしくはミグリトールまたはインスリン (注射可、肺、バツカル、または経口) は、上述の配合にて、かつフィジシャンズ・デスク・リファレンス (PDR) の開示の量および投与法で使用されてよい。

#### 【0156】

存在する場合の、メトホルミンまたはその塩は、1 ■ 当たり約500～2000 mgの範囲内の量で使用されてよく、かつ1 ■ 当たり1 ■ または2～4 ■ の分割用量で投与されうる。

存在する場合の、チアゾリジンジオン抗糖尿病剤は、約0.01～2000 mg/■の範囲内の量で使用されてよく、かつ1 ■ 当たり1 ■ または2～4 ■ の分割用量で投与されうる。

#### 【0157】

存在する場合のインスリンは、フィジシャンズ・デスク・リファレンスに開示の配合、量および投与法で使用されてよい。

存在する場合のGLP-1ペプチド化合物は、U. S. 特許No. 5346701 (TheraTech)、5614492および5631224に記載の、経■バツカル配合、鼻腔投与または非経■投与で投与されてよい。

#### 【0158】

また抗糖尿病剤は、PPAR  $\alpha/\gamma$  二元作用薬、たとえばAR-HO39242 (Astra/Zeneca)、GW-409544 (Glaxo/Wellcome)、KRP297 (Kyorin Merck) 並びにムラカミらの「Diabetes」(47、1841-1847、1998年)、“新しいインスリン感作物質はペルオキシソーム増殖のコリガンドとして作用する—活性化レセプタアルファ (PPARアルファ) およびPPARガンマ ズッカー・ファッティ・ラット (Zucker Fatty Rats) の肝臓の異常な脂質代謝に対するPPARアルファ活性化の効果”に開示のものであってもよい。

#### 【0159】

抗糖尿病剤は、U. S. 仮出願No. 60/158773 (1999年10月12 ■ 出願) (代理人ファイルLA49) に開示されるようなSGLT2抑制剤であってよい (該出願に記載の用量を使用)。上記の出願で好ましいと指示された化合物が好ましい。

#### 【0160】

抗糖尿病剤は、U. S. 特許出願No. 09/391053 (1999年9月7 ■ 出願) およびU. S. 仮出願No. 60/127745 (1999年4月5

■出願) (代理人ファイルLA27<sup>\*</sup>) に開示されるようなaP2抑制剤であってよい(これらの出願に記載の用量を使用)。上記の出願で好ましいと指示された化合物が好ましい。

### 【0161】

抗糖尿病剤は、U. S. 仮出願No. 60/188555 (2000年3月10日■出願) (代理人ファイルLA50)、WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279 (PROBIODRUG)、WO99/67278 (PROBIODRUG)、WO99/61431 (PROBIODRUG) に開示されるようなDP4抑制剤、Hughesらの「Biochemistry」(38(36)、11597-11603、1999年) に開示のNVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル) アミノ] エチル] アミノ] アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン) (Novartis) (好ましい)、ヤマダらの「Bioorg. & Med. Chem. Lett.」(8、1537-1540、1998年) に開示のTSL-225 (トリプトフィル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸)、Ashworthらの「Bioorg. & Med. Chem. Lett.」(Vol. 6、No. 22、1163-1166頁および2745-2748頁、1996年) に開示の2-シアノピロリジド化合物および4-シアノピロリジド化合物であってよい(上記参考文献に記載の用量を使用)。

### 【0162】

必要に応じて式Iの本発明化合物と組合せて使用しうるメグリチニドは、レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide) (Novartis) またはKAD1229 (PF/Kissei) であってよく、レパグリニドが好ましい。

式Iの化合物と、メグリチニド、PPAR  $\gamma$  作用薬、PPAR  $\alpha/\gamma$  二元作用薬、aP2抑制剤、DP4抑制剤またはSGLT2抑制剤の重量比は、約0.01:1~100:1、好ましくは約0.05:1~10:1の範囲■内で選定される。

### 【0163】

必要に応じて式Iの化合物と共に使用しうる他種の治療剤としては、ベータ3

アドレナリン様作用薬を含む抗肥満症剤、リパーゼ抑制剤、セロトニン（およびドパミン）再摂取抑制剤、 $\alpha$ P2抑制剤、チロイドレセプタ作用薬および／または食欲抑制薬の1、2、3種もしくはそれ以上であってよい。

【0164】

必要に応じて式Iの化合物と組合せて使用しうるベータ3アドレナリン様作用薬は、AJ9677（武蔵／大日本）、L750355（Merck）、またはCP331648（Pfizer）もしくはU. S. 特許No. 5541204、5770615、5491134、5776983および5488064に開示の他の公知のベータ3作用薬であってよく、AJ9677、L750355およびCP331648が好ましい。

必要に応じて式Iの化合物と組合せて使用しうるリパーゼ抑制剤は、オルリスタット（orlistat）またはATL-962（Alizyme）であってよく、オルリスタットが好ましい。

【0165】

必要に応じて式Iの化合物と組合せて使用しうるセロトニン（およびドパミン）再摂取抑制剤は、シブトラミン（sibutramine）、トピラメート（topiramate）（Johnson & Johnson）またはアキシキン（axokine）（Regeneron）であってよく、シブトラミンおよびトピラメートが好ましい。

必要に応じて式Iの化合物と組合せて使用しうるチロイドレセプタ作用薬は、WO97/21993（V. Cal SF）、WO99/00353（KaroBio）、GB98/284425（KaroBio）およびU. S. 仮出願No. 60/183223（2000年2月17日出願）に開示のチロイドレセプタ・リガンドであってよく、上記KaroBio出願およびU. S. 仮出願の化合物が好ましい。

【0166】

必要に応じて式Iの化合物と組合せて使用しうる食欲抑制薬は、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマチンドールであってよく、デキサンフェタミンが好ましい。

上述の種々の抗肥満症剤は、式Iの化合物と共に同一の投与剤形に、または異



なる投与剤形にて、当該分野またはP O Rで広く知られている用量および生活規制で使用されてよい。

#### 【0167】

式Iの本発明化合物と組合せて使用しうる抗高血圧剤としては、ACE抑制剤、アンギオテンシンIIレセプタ拮抗剤、NEP/ACE抑制剤、並びにカルシウムチャネル遮断薬、 $\beta$ -アドレナリン作用遮断薬および利尿薬を含む他種の抗高血圧剤が包含される。

#### 【0168】

本発明で使用しうるアンギオテンシン変換酵素抑制剤としては、たとえばオンデッティらのU. S. 特許No. 4046889に開示されるような、メルカプト(−S−)成分含有の化合物が挙げられ、カプトプリル、すなわち、1-[ (2S) - 3-メルカプト-2-メチルプロピオニル] -L-プロリンが好ましく、またたとえばU. S. 特許No. 4316906に開示されるような置換プロリン化合物のメルカプトアシル誘導体が挙げられ、ゾフェノプリルが好ましい。

#### 【0169】

本発明で使用しうるメルカプト含有ACE抑制剤の他の具体例としては、「Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.」(10:131、1983年)に開示のレンチアプリル(フェンチアプリル、参天)、並びにピボプリルやYS980が挙げられる。

本発明で使用しうるアンギオテンシン変換酵素抑制剤の他の具体例としては、上記U. S. 特許No. 4374829に開示のいずれか[N-(1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル-L-プロリン、すなわち、エナラプリルが好ましい]；U. S. 特許No. 4452790に開示のホスホネート置換アミノもしくはイミノ酸またはその塩のいずれか[(S)-1-[6-アミノ-2-[[ヒドロキシ(4-フェニルブチル)ホスフィニル]オキシ]-1-オキソヘキシル]-L-プロリンまたは(セロナプリル)が好ましい]；上記U. S. 特許No. 4168267に開示のホスフィニルアルカノイルプロリン化合物[ホシノプリルが好ましい]；U. S. 特許No. 4337201に開示のホスフィニルアルカノイル置換プロリン化合物およびU. S. 特許N

o. 4432971に開示のホスホンアミデート化合物のいずれかが挙げられる。  
。

# 【0170】

本発明で使用するACE抑制剤の他の具体例としては、ヨーロッパ特許出願No. 80822および60668に開示のBeechamのBRL36378; C. A. 102:72588 v および Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986年) に開示のChugaiのMC-838; Ciba-Geigyの、U. K. 特許No. 2103614に開示のCGS14824 [3- ([1-エトキシカルボニル-3-フェニル- (1S) -プロピル] アミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1- (3S) -ベンズアゼピン-1酢酸HCl] およびU. S. 特許No. 4473575に開示のCGS16617 [3 (S) - [ [ (1S) -5-アミノ-1-カルボキシペンチル] アミノ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-1-エタン酸]; Eur. Therap. Res. 39:671 (1986年)、40:543 (1986年) に開示のセタプリル (アラセプリル、大日本); ヨーロッパ特許No. 79-022 および Curr. Ther. Res. 40:74 (1986年) に開示のラミプリル (Hoechst); Arzneimittelforschung 34:1254 (1985年) に開示のRu 44570 (Hoechst); J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987年) に開示のシラザプリル (Hoffman-La Roche); FEBS Lett. 165:201 (1984年) に開示のR31-2201 (Hoffman-La Roche); U. S. 特許No. 4385051に開示のリシノプリル (Merck)、インドラプリル (デラプリル); J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983年) に開示のインドラプリル (Schering); Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5):173 (1986年) に開示のスピラプリル (Schering); Eur. J. Clin. Pharmacol. 31. 519 (1987年) に開示のペリンドプリル (Servier); U. S. 特許No. 4344949に開示のキナプリル (Warner-Lambert) および Pharmacologist 26:243, 266 (1984年) に開示のCI925 (Warner-Lambert) ([3S-[2-(R) (\*) R (\*)]] 3R (\*)] -2-[2-[1-(エトキシカルボニ

ル) - 3-フェニルプロピル] アミノ] - 1-オキソプロピル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-3-イソキノリンカルボン酸HCl) ; J. Med. Chem. 26: 394 (1983年) に開示のWY-44221 (Wyeth) が挙げられる。

#### 【0171】

好ましいACE抑制剤は、カプトプリル、ホシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、ベナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルおよびモエキシプリル (moexipril) である。

また本発明において、NEP/ACE抑制剤も使用することができ、ここで、該抑制剤は中性エンドペプチダーゼ (NEP) 抑制活性とアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 抑制活性を有する。本発明での使用に好適なNEP/ACE抑制剤の具体例としては、U. S. 特許No. 5362727、5366973、5225401、4722810、5223516、4749688、5552397、5504080、5612359、5525723、ヨーロッパ特許出願0599444、0481522、0599444、0595610、0534363A2、534396、534492、0629627A2に開示のものが挙げられる。

#### 【0172】

上記特許/出願で好ましいと指定されたNEP/ACE抑制剤およびその用量が好ましく、最も好ましいのは、オマパトリラット (omapatrilat)、BMS 189921 ([S-(R\*, R\*)] -ヘキサヒドロ-6-[(2-メルカプト) -1-オキソ-3-フェニルプロピル) アミノ] -2, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-アゼピン-1-酢酸 (ゲモパトリラット (gemopatrilat)) およびCGS30440である。

#### 【0173】

本発明での使用に好適なアンギオテンシンIIレセプタ拮抗剤 (アンギオテンシンII拮抗剤またはAII拮抗剤と称することもある) としては、これらに限定されるものでないが、アーベサタン (irbesartan)、ロサタン、バルサタン、カンデサタン (candesartan)、テルミサタン、タソサタンまたは

エプロサータンが挙げられ、アーベサータン、ロサータンまたはバルサータンが好ましい。

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、ACE抑制剤またはAII拮抗剤を約0.1～500mg、好ましくは約5～200mg、より好ましくは約10～150mgの範囲内の量で含有する。

#### 【0174】

非経口投与の場合、ACE抑制剤、アンギオテンシンII拮抗剤またはNEP／ACE抑制剤は、約0.005～10mg/kg、好ましくは約0.01～1mg/kgの範囲内の量で使用される。

薬物を静脈内に投与すべき場合、薬物は通常のビヒクル、たとえば蒸留水、食塩水、リンゲル液または他の慣用担体に配合される。

#### 【0175】

本明細書に開示のACE抑制剤およびAII拮抗剤並びに他の抗高血圧剤の好ましい用量は、最新版のフィジシャンズ・デスク・リファレンス(PDR)に記載されることが理解されよう。

本発明での使用に好適な、好ましい抗高血圧剤の他の具体例としては、オマパトリラット(Vanlev(登録商標))、アンロジピン・ベシレート(amlodipine besylate)(Norvasc(登録商標))、塩酸プラゾシン(Minipress(登録商標))、ベラパミル、ニフェジピン、ナドロール、ジルチアゼム、フェロジピン、ニソルジピン(nisoldipine)、イスラジピン(isradipine)、ニカルジピン(nicardipine)、アテノロール、カルベジロール(carvedilol)、ソタロール、テラゾシン、ドキサゾシン、プロプラノロール、および塩酸クロニジン(Catapres(登録商標))が挙げられる。

#### 【0176】

式Iの化合物と組合せて使用しうる利尿薬としては、ヒドロクロチアジド、トラセミド(torsemide)、フロセミド、スピロラクトノおよびインダパミドが挙げられる。

式Iの本発明化合物と組合せて使用しうる抗血小板物質としては、アスピリン、クロピドグレル(clopidogrel)、チクロピジン(ticlopidine)、ジピリダモ

ール、アブシキシマブ (abciximab)、チロフィバン (tirofiban)、イプチフィバチド (eptifibatide)、アナグレリド (anagrelide) およびイフェトロバン (ifetroban) が挙げられ、クロピドグレルおよびアスピリンが好ましい。

#### 【0177】

抗血小板物質薬は、PDRに示される量で使用されてよい。イフェトロバンは、U. S. 特許No. 5100889に記載の量で使用する。

式Iの本発明化合物と組合せて、本発明での使用に好適な抗骨粗しょう症剤としては、副甲状腺ホルモンまたはビスホスホネート化合物、たとえばMK-217 (アレンドロネート (alendronate)) (Fosamax (登録商標)) が挙げられる。使用量は、PDRの記載に準ずる。

#### 【0178】

本発明の方法を実施するに際し、医薬用ビヒクルまたは希釈剤と共に式Iの化合物を含有し、他の治療剤を有しまたは有さない医薬組成物が用いられる。医薬組成物の処方配合は、通常の■体または液体ビヒクルもしくは希釈剤と、所定の投与型式に適する種類の医薬用添加成分を用いて行なうことができる。これらの配合物は、ヒト、サル、イヌ等を含む哺乳類に対して、経■ルートで、たとえば錠剤、カプセル剤、顆粒または粉剤の形状で投与することができ、あるいは注射用製剤の形状で非経■ルートによって投与することができる。成人の場合の用量は、50～2000mg/■が好ましく、1■当たり1■用量でまたは2～4■の個々の分割用量で投与することが好ましい。

#### 【0179】

経■投与用の典型的なカプセル剤は、式Iの化合物(250mg)、ラクトース(75mg)およびステアリン酸マグネシウム(15mg)を含有する。混合物を60メツシュ篩に通し、No. 1ゼラチンカプセルに充填する。

典型的な注射用製剤は、式Iの化合物250mgをバイアルの中に無菌状態に入れ、次いで無菌状態で凍結乾燥およびシールを行なうことによって製せられる。使用に際し、バイアルの内容物を2mLの生理的食塩水と混合して、注射用製剤を作成する。

#### 【0180】

次に挙げる実施例は、本発明の好ましい具体例である。なお、実施例においては、以下に示す略語を用いる。

Ph = フェニル

Bn = ベンジル

t-Bu = ターシャリブチル

Me = メチル

Et = エチル

TMS = トリメチルシリル

TMSN<sub>3</sub> = トリメチルシリルアジド

TBS = t-ブチルジメチルシリル

Fmoc = フルオレニルメトキシカルボニル

Boc = t-ブトキシカルボニル

Cbz = カルボベンジルオキシまたはカルボベンゾキシまたはベンジルオキシカルボニル

THF = テトラヒドロフラン

Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル

hex = ヘキサン

【0181】

EtOAc = 酢酸エチル

DMF = ジメチルホルムアミド

MeOH = メタノール

EtOH = エタノール

i-PrOH = イソプロパノール

DMSO = ジメチルスルホキシド

DME = 1, 2-ジメトキシエタン

DCE = 1, 2-ジクロロエタン

HMPA = ヘキサメチルリン酸トリアミド

HOAc または AcOH = 酢酸

TFA = トリフルオロ酢酸

i-Pr<sub>2</sub>NEt = ジイソプロピルエチルアミン

【0182】

Et<sub>3</sub>N = トリエチルアミン

NMM = N-メチルモルホリン

DMAp = 4-ジメチルアミノピリジン

NaBH<sub>4</sub> = ホウ水素化ナトリウム

NaBH(OAc)<sub>3</sub> = トリアセトキシホウ水素化ナトリウム

DIBALH = 水素化ジイソブチル・アルミニウム

LiAlH<sub>4</sub> = 水素化リチウム・アルミニウム

n-BuLi = n-ブチルリチウム

Pd/C = パラジウム/炭素

PtO<sub>2</sub> = 酸化プラチナ

KOH = 水酸化カリウム

NaOH = 水酸化ナトリウム

LiOH = 水酸化リチウム

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 炭酸カリウム

NaHCO<sub>3</sub> = 重炭酸ナトリウム

DBU = 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン

【0183】

EDC (またはEDC・HCl) またはEDCI (またはEDCI・HCl)

またはEDAC = 3-エチル-3'-(ジメチルアミノ)プロピル-カルボジイミド塩酸塩 (または1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)

HOBTまたはHOBT・H<sub>2</sub>O = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

HOAT = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

BOP試薬 = ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート

NaN(TMS)<sub>2</sub> = ヘキサメチルジシラジド・ナトリウムまたはビス (トリメチルシリル) アミド・ナトリウム

$\text{Ph}_3\text{P}$  = トリフェニルホスフィン

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  = 酢酸パラジウム

$(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  = テトラキス・トリフェニルホスフィン・パラジウム

DEAD = ジエチルアゾジカルボキシレート

DIAD = ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

$\text{Cbz-Cl}$  = ベンジルクロロホルメート

CAN = 硝酸セリウム(IV) アンモニウム

【0184】

SAX = 強アニオン交換体

SCX = 強カチオン交換体

Ar = アルゴン

$\text{N}_2$  = 窒素

min = 分

h または hr = 時間

L = リットル

mL = ミリリットル

$\mu\text{L}$  = ミクロリットル

g = グラム

mg = ミリグラム

mol = モル

mmol = ミリモル

meq = ミリ当量

RT = 室温

sat または sat' d = 飽和

aq. = 水性

TLC = 薄層クロマトグラフィー

HPLC = 高性能液体クロマトグラフィー

LC/MS = 高性能液体クロマトグラフィー/マススペクトロメトリー

MS または Mass Spec = マススペクトロメトリー



NMR = 核磁気共鳴

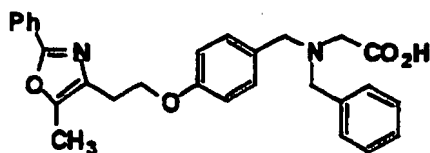
NMR スペクトルデータ: s = 一重状態、d = 二重状態、m = 多重状態、b r = ブロード、t = 三重状態

mp = 融点

【0185】

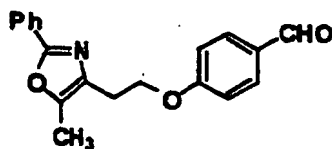
実施例 1

【化169】



A.

【化170】



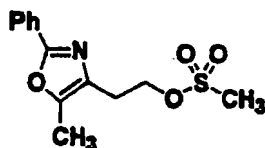
乾燥THF (30 mL) 中の4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.70 g、12.3ミリモル)、5-フェニル-2-メチル-オキサゾール-4-エタノール (Maybridge; 2.50 g、14.0ミリモル) および  $\text{Ph}_3\text{P}$  (4.20 g、16.0ミリモル) の0℃溶液に、DEAD (3.20 g、15.0ミリモル) を滴下する。溶液を0℃で0.5 h 攪拌し、次いでRTに加温せしめ、一夜攪拌する。オレンジ赤色溶液を減圧濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (hex/EtOAc = 5:1 ~ 5:2 の段階的勾配) に付して、上記A化合物 (2.47 g、65%) を透明でやや黄色粘稠油状物で得る。

【0186】

A1. 上記Aアルデヒド製造の別法

(1)

【化171】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 中の5-フェニル-2-メチル-オキサゾール-4-エタノール (20.00 g、0.098 モル) の-5℃溶液に、メタンスルホニルクロリド (12.40 g、0.108 モル) を一度に加える (発熱反応)。-5℃に再冷却後、Et<sub>3</sub>N (11.1 g、0.110 モル) を30分にわたりゆっくり加える (内部温度<3℃)。反応液をRTに加温せしめ、1 h 攪拌し (分析HPLCにより反応を監視)、この時点で、出発物質は消失する。反応液を水性HCl (3 N 溶液、50 mL×3) で洗う。コンバインした水性層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) で抽出する。

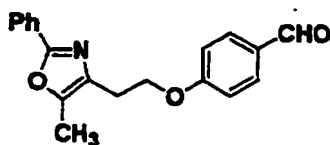
#### 【0187】

コンバインした有機抽出物を、satd. NaHCO<sub>3</sub> 水溶液および塩水 (各50 mL) で連続的に洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、~30 mL 容量まで濃縮する。メチル t-ブチルエーテル (120 mL) を加え、混合物を攪拌すると、白色固体が形成する。完全結晶のため、混合物を-20℃に冷却する。生成物を濾別し、減圧乾燥して、生成物メシレート (23.3 g、85%) を白色固体で得る。母液を減圧濃縮し、メチル t-ブチルエーテル/ヘプタンより再結晶して、第二収得の生成物メシレートを得る (3.3 g、12%、トータル収率=97%)。

#### 【0188】

(2)

#### 【化172】



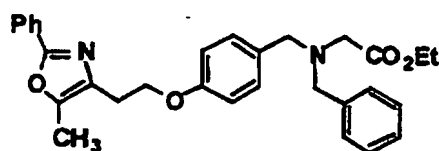
DMF (110 mL) 中の上記メシレート (13.6 g、0.048 モル)、

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (7.09 g、0.058モル) および  $K_2CO_3$  (9.95 g、0.072モル) の混合物を、100℃で2h加熱する (分析HPLCにより、反応完了)。混合物をRTに冷却せしめ、次いで氷水 (400 mL) に注ぎ、30分間攪拌する。■体生成物を濾別し、冷水 (25 mL×3) で洗い、50～60℃で一夜減圧乾燥する。粗生成物をMTBE/ヘキサンより結晶化して、アルデヒド (上記A1化合物) (12.2 g、82%、2収得) を白色■体で得る。

【0189】

B.

【化173】

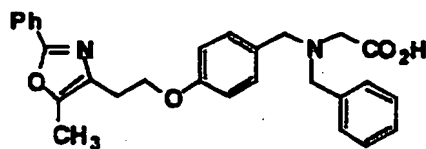


DCE (10 mL) 中のN-ベンジルグリシン・エチルエステル (43 mg、0.22ミリモル) および上記A1化合物 (52 mg、0.17ミリモル) の溶液に、 $NaBH(OAc)_3$  (56 mg、0.26ミリモル) を加える。反応混合物を一夜 (12時間) 激しく攪拌する。飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (10 mL) を加え、混合物をEtOAc (10 mL×3) で抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、減圧濃縮し、クロマトグラフィー (hex/EtOAc = 4 : 1) に付して、■収した出発物質 (14 mg、27%) 以外に、上記B化合物 (45 mg、55%) を淡黄色油状物で得る。

【0190】

C.

【化174】

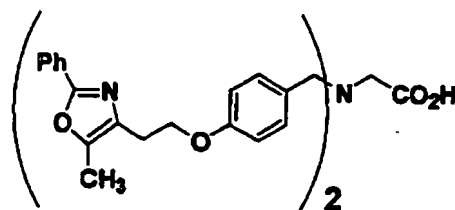


MeOH (2 mL) 中の上記B化合物 (45 mg) の溶液に、水性NaOH (1 M溶液、3 mL) を加える。溶液を一夜 (14 h) 攪拌し、次いで過剰の水性HCl (1 M溶液) でpH 5に酸性化する。混合物をEtOAc (10 mL×2) で抽出し、コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して、なお出発物質が混在する所定の酸を得る。この混合物をMeOH (2 mL) および水性NaOH (1 M溶液、3.0 mL) に溶解し、得られる溶液を1.5 h再還流する。上記の酸性抽出ワークアップ (workup) を行ない、所望の標記化合物を無色固体で得る (28 mg、71%)。[M+H]<sup>+</sup> = 457.2

【0191】

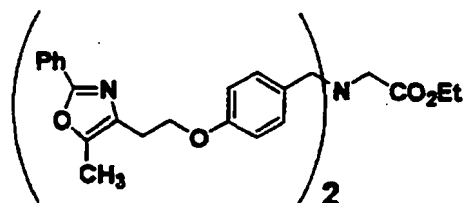
実施例2

【化175】



A.

【化176】



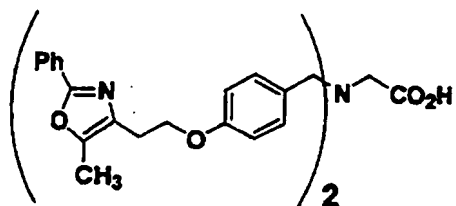
DCE (2 mL) 中の実施例1/A化合物 (147 mg、0.479ミリモル) およびグリシン・エチルエステル塩酸塩 (73 mg、0.52ミリモル) の溶液に、Et<sub>3</sub>NおよびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (156 mg、0.74ミリモル) を加え、反応液をRTで一夜攪拌する。フラッシュクロマトグラフィー (hex/EtOAc = 7:3 ~ 2:3の段階的勾配) を行なって、35 mg (21%) のジベンジルグリシンエステル (実施例2/A化合物) を得る。さらに、127 mg

(67%) のモノベンジルグリシンエステル (実施例3/A化合物) を得る。

【0192】

B.

【化177】



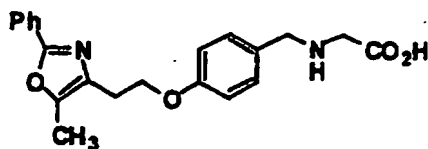
MeOH (2 mL) および水性NaOH (1 M溶液、3 mL) 中の実施例1/A化合物 (35 mg、0.051ミリモル) の溶液を、12 h加熱還流する。水性1 M-HClと水性1 M-NaOHを用いて、溶液をpH 5に調整し、次いでEtOAcで抽出する (3回)。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して標記化合物 (13 mg) を無色固体を得る。

$[M+H]^+ = 658.2$

【0193】

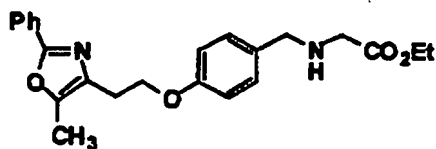
実施例3

【化178】



A.

【化179】



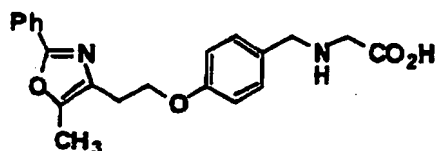
実施例1/A化合物 (147 mg、0.479ミリモル) およびグリシン・エチ

ルエステル塩酸塩 (73mg) のDCE溶液に、Et<sub>3</sub>NおよびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (156mg、0.74ミリモル) を加える。フラッシュクロマトグラフィー (hex/EtOAc = 7:3 ~ 2:3の段階的勾配) を行なって、127mg (67%) の標記化合物を得る。さらに、副生物として、35mg (21%) のビスーベンジルグリシンエステル (実施例2/A化合物) を得る。

【0194】

B.

【化180】



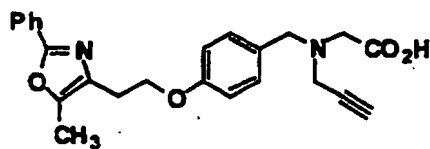
水性NaOH (1M溶液、2mL) およびMeOH (2mL) 中の上記A化合物 (72mg、0.18ミリモル) の溶液を、3h還流する。反応液を水性1M-HClでpH5に調整し、■体を濾去する。濾液をEtOAcで抽出する (3■)。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して無色■体を得、これを分取HPLC [YMC S5 ODS20mm×100mmカラムを利用、70%A/30%B ~ 100%Bの連続勾配で10分間、流速20mL/分、ここで、A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (10mg、15%) を無色■体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 367.

2

【0195】

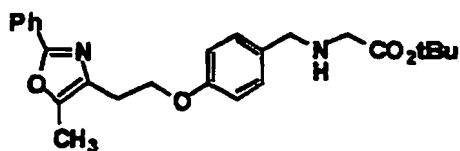
実施例4

【化181】



DCE (1 mL) 中の式:

【化182】



のアミノ・*t*-ブチルエステル (0.040 g、0.095ミリモル) (実施例7/Cの記載において、還元性アミノ化に用いるアルデヒドが、実施例7/Aの代わりに実施例1/Aのものである以外は、同様にして製造) およびプロパルジルプロミド (0.014 g、0.120ミリモル) およびDBU (0.5 mL、2.96ミリモル) の溶液を、0℃で5 h攪拌する。

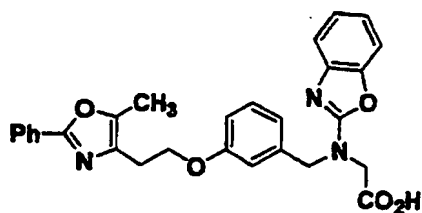
【0196】

TLCにより、この時点で反応の終了が認められる。EtOAc (10 mL) を加え、有機相をH<sub>2</sub>Oで洗い、減圧濃縮する。残留油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (1:1、1 mL) に溶解し、RTで5 h攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 30 mm×250 mm逆相カラム; 流速=25 mL/分; A/B (70:30) ~100Bの30分連続勾配、ここで、A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1) およびB=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (34 mg、92%) を油状物で得る。LC/MS (エレクトロスプレー) により、標記化合物の正確な  $[M+H]^+ = 405.2$  を得る。

【0197】

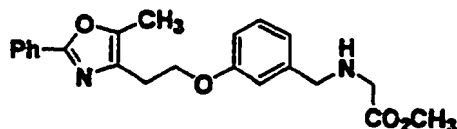
実施例5

【化183】



THF (2.0 mL) 中の2-クロロベンゾキサゾール (20 mg、0.131 ミリモル)、式:

【化184】



の第二アミン-メチルエステル (52 mg、0.146 ミリモル) (グリシン・エチルエステルHClをグリシン・メチルエステルHClと交換し、実施例7/Aアルデヒドを用いる以外は、実施例3/Aの記載に準じて製造)、および過剰のEt<sub>3</sub>N (0.5 mL) の溶液を、シールチューブにて100℃に加熱し、LC/MSで反応を監視する。

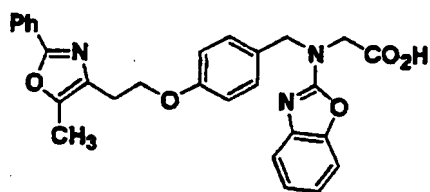
【0198】

4■後に出発アミンが消失する。反応液をRTに冷却し、該溶液に水性LiOH (1 M溶液、0.50 mL) を加える。溶液をRTで5 h攪拌した後、加水分解が完了する。混合物を減圧濃縮して、粗酸を油状物で得、これを分取HPLC [A/B (70:30) ~100% Bの30分連続勾配、ここで、A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1) およびB=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1); 流速=25 mL/分; YMC S5 ODS 30×250 mm逆相カラム] で精製して、MeOH/H<sub>2</sub>Oからの凍結乾燥後に、標記化合物 (52 mg、82%) を■体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 484.2

【0199】

実施例6

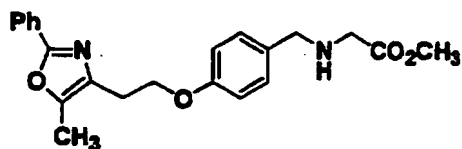
【化185】



式:



## 【化186】

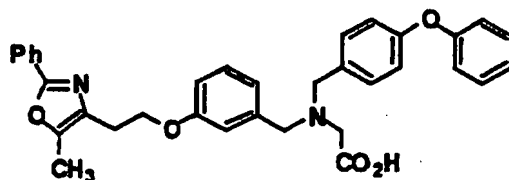


の対応第二アミン-メチルエステル（この化合物は、グリシン・エチルエステル HCl をグリシン・メチルエステル HCl と交換する以外は、実施例 3/A の記載に準じ製造）を用い、実施例 5 と同様にして、標記化合物（13 mg、21%）を製造する。実施例 6：  $[M+H]^+ = 484.2$

## 【0200】

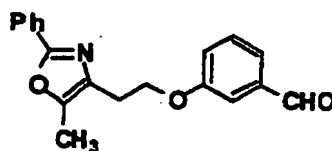
## 実施例 7

## 【化187】



A.

## 【化188】



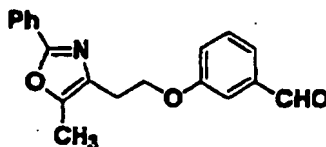
乾燥 THF（75 mL）中の 3-ヒドロキシベンズアルデヒド（3.00 g、24.6 ミリモル）、2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-エタノール（5.00 g、24.6 ミリモル）および  $\text{Ph}_3\text{P}$ （7.10 g、27.1 ミリモル）の 0℃ 溶液に、DEAD（4.27 mL、27.1 ミリモル）を 10 分にわたって滴下する。褐色-オレンジ色溶液を RT に加温せしめ、RT で 24 h 攪拌する。溶液を減圧濃縮し、クロマトグラフィー [ $\text{SiO}_2$ ；100% hex~hex/EtOAc（3：1）の段階的勾配] に付して、上記 A 化合物を淡黄色粘

稠油状物で得る (4.01 g、53%)。

【0201】

A. 1. 上記Aアルデヒド製造の別法

【化189】

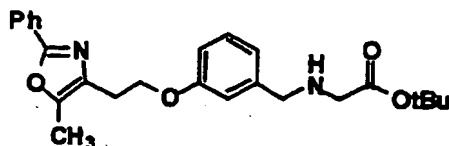


CH<sub>3</sub>CN (206 mL) 中の3-ヒドロキシベンズアルデヒド (9.1 g、0.074ミリモル) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.3 g) を加える。混合物を油浴中90℃に加熱し、90℃で18 h 攪拌する (この時点で分析HPLCにより反応終了)。反応液をRTに冷却し、次いでEtOAc (500 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O、水性NaOH (1 M 溶液、100 mL × 2) および塩水で洗う。有機相を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残留油状物をクロマトグラフィー [SiO<sub>2</sub>; hex/EtOAc = 9:1 ~ 4:1] に付して、上記Aアルデヒド (12.7 g、67%) を粘稠透明淡黄色油状物で得る。

【0202】

B.

【化190】



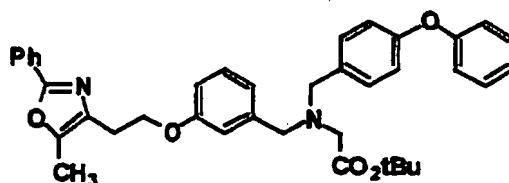
MeOH (30 mL) 中の上記A1化合物 (4.00 g、13.0ミリモル)、グリシン・t-ブチルエステル塩酸塩 (2.40 g、14.3ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (2.18 mL、15.7ミリモル) の溶液を、RTで6 h 攪拌し、次いで0℃に冷却する。該粗イミンの溶液に、0℃にてMeOH (10 mL) 中のNaBH<sub>4</sub> (594 mg、15.7ミリモル) の溶液を~15分にわたって滴下する。溶液を0℃で3 h、次いでRTで3 h 攪拌し、次いで加熱せずに減圧

濃縮して、MeOHを除去する。残渣を飽和水性HClおよびEtOAc（各50mL）間に分配する。水性層をEtOAc（50mL×2）で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）し、減圧濃縮して黄色油状物を得、これをSiO<sub>2</sub>にてクロマトグラフィー（hex/EtOAc=4:1~2:3の段階的勾配）に付して、上記B化合物を粘稠淡黄色油状物で得る（4.82g、88%）。

【0203】

C.

【化191】

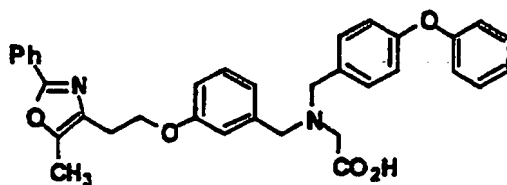


DCE（5mL）中の上記B化合物（0.400g、0.95ミリモル）および4-フェノキシベンズアルデヒド（0.216g、1.09ミリモル）の溶液に、NaBH(OAc)<sub>3</sub>（0.300g、1.42ミリモル）、次いでHOAc（25μL）を加える。反応液をRTで24h攪拌する。分析HPLCにより、10%の未反応出発物質がなお存在する。別途アルデヒド（30mg）とNaBH(OAc)<sub>3</sub>（60mg）を加え、反応液をRTでさらに18h攪拌した後、反応が終了する。溶液を水性NaHCO<sub>3</sub>（10%溶液、50mL）とEtOAc（50mL）間に分配する。水性層をEtOAc（25mL×2）で抽出する。コンバインした有機抽出物を水性NaHCO<sub>3</sub>（10%溶液、15mL×2）で洗い、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）し、減圧濃縮して上記C化合物（521mg、粗物質）を透明無色油状物で得る。

【0204】

D.

【化192】

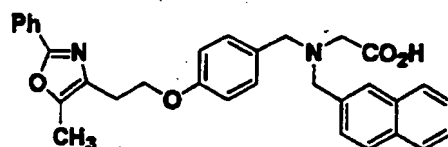


上記C化合物を $\text{CHCl}_3$  (2 mL) およびTFA (1.5 mL) に溶解し、溶液をRTで24 h攪拌する。溶液を減圧濃縮し、残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 20×250 mmカラム; A/B (40:60) 溶剤~100% 溶剤Bの連続勾配、ここで、溶剤A= $\text{H}_2\text{O}$ /MeOH/TFA (90:10:0.1) および溶剤B=MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /TFA (90:10:0.1)] で精製する。精製物をMeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ から凍結乾燥して、標記アミノ酸 (312 mg、2ステップにわたり48%) をそのTFA塩で得る (オフホワイト凍結乾燥物)。 $[\text{M}+\text{H}]^+$  (エレクトロスプレー) = 549.3

【0205】

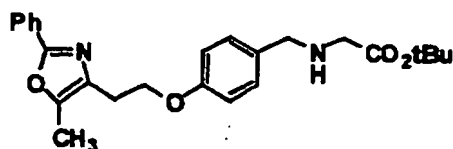
実施例8

【化193】



DCE (1.5 mL) 中の式:

【化194】



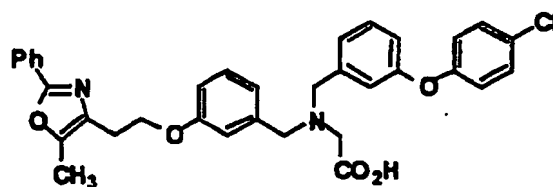
のアミノエステル (39 mg、0.092ミリモル) (実施例4の記載に準じ製造)、2-ナフトアルデヒド (29 mg、0.185ミリモル) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (100 mg、0.472ミリモル) の混合物を、RTで16 h攪拌する。次いで混合物を、TFA (1.0 mL) を加え、RTでさらに12 h

攪拌する。揮発分を減圧除去する。得られる残渣をMeOH (1.5 mL) で希釈し、濾過し、分取HPLC [YMC S5 ODS 30mm×250mmカラム; 100%A~100%Bの流速25mL/分の連続30分勾配、ここで、溶剤A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1) および溶剤B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、所望の標記化合物 (39mg、68%) を透明粘稠油状物で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 507.3

【0206】

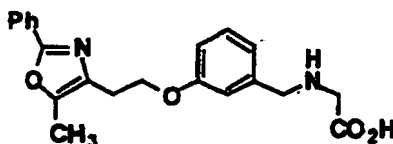
実施例9

【化195】



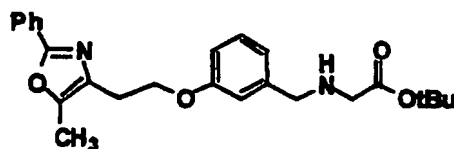
A.

【化196】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40mL) 中の式:

【化197】



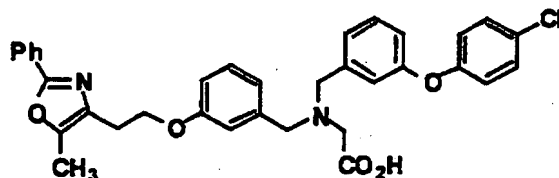
のアミノ酸 t-ブチルエステル (1.8g、4.27ミリモル) (実施例7/Bの記載に準じ製造) およびTFA (20mL) の溶液を、RTで一夜攪拌する。溶液を減圧濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、NaHCO<sub>3</sub> 固体を介して、過剰CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶離する (過剰のTFAを除去)。コンバインした濾液を減

圧濃縮して、所望アミノ酸の上記A化合物を得る (1.48 g、95%)。[M + H]<sup>+</sup> = 457.2

【0207】

B.

【化198】



以下に示す例示的操作を用い、溶液相ライブラリー・ラン (library run) の一部として、標記化合物を製造する。

2 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の上記Aアミノ酸化合物 (27 mg、0.074ミリモル) の溶液に、(4-クロロフェノキシ) -3-ベンズアルデヒド (86 mg、0.37ミリモル)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (79 mg、0.37ミリモル) およびHOAc (0.1 mL) を加える。反応液をRTで15 h攪拌する。

【0208】

生成物を、Varian SAXカートリッジ (6 mL カラム 中 3 g の収着剤、0.3 meq/g) を用いる■相抽出により、下記概要の手順で精製する。

- 1) カラムをMeOH (10 mL) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) で状態調整する
- 2) 反応混合物をSAXカラムに加える
- 3) カラムをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) でリンスする
- 4) カラムを1% TFA/MeOH (3 mL) でリンスする
- 5) 生成物を1% TFA/MeOH (20 mL) で溶離する

【0209】

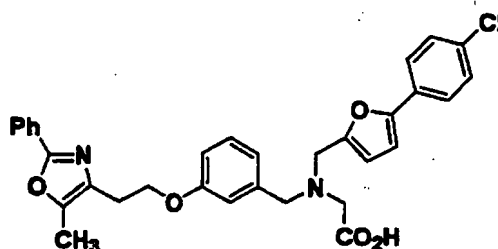
生成物溶液 (ステップ5からのコンバインした画分) を、Speed Vacを用いて16 h濃縮して、粗生成物 (25 mg、49%) を■体で得る。逆相HPLC分析 [YMC S5 ODS 4.6 × 33 mmカラム、100% A ~ 100% B

の連続勾配、2分、流速5 mL/分、ここで、溶剤A=10%MeOH/90%  
H<sub>2</sub>O/0.2%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、溶剤B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O/0.2%  
H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>]により、生成物純度=92%が認められる。さらに、LC/MS  
(エレクトロスプレー)により、標記化合物の正確な分子イオン[(M+H)<sup>+</sup>  
=583]を得る。

# 【0210】

実施例10 (複素環式アルデヒドを用いる手順)

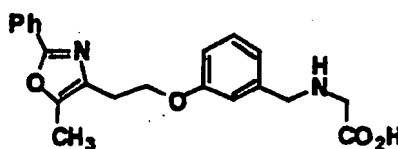
## 【化199】



以下に示す例示的操作を用い、溶液相ライブラリー・ランの一部として、標記  
化合物を製造する。

DCE (1.5 mL) 中の式:

## 【化200】



のアミノ酸 (14 mg、0.038ミリモル) (実施例9/Aの記載に準じ製造  
)、5-(4-クロロフェニル)-2-フルフラル (16 mg、0.076ミリ  
モル) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (72 mg、0.34ミリモル) の混合物を、  
RTで16 h攪拌する。

# 【0211】

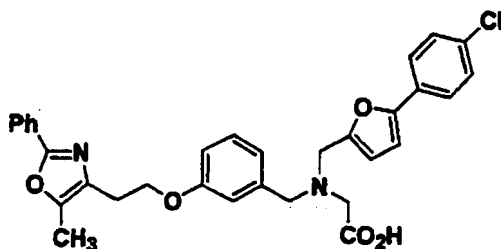
次いで混合物にTFA (1.0 mL) を加え、RTでさらに12 h攪拌する。  
揮発分を減圧除去する。得られる残渣をMeOH (1.5 mL) で希釈し、濾過  
し、分取HPLC [YMC S5 ODS 3.0 mm×250 mmカラム; 100

%A～100%Bの流速25mL／分の連続30分勾配、ここで、溶剤A=H<sub>2</sub>O／MeOH／TFA（90：10：0.1）、B=MeOH／H<sub>2</sub>O／TFA（90：10：0.1）]で精製して、所望の標記生成物（39mg、68%）を透明粘稠油状物で得る。

### 【0212】

#### 実施例10A

#### 【化201】



分取HPLCに対する別の精製手順を以下の通りに用いた。

粗還元性アミノ化生成物を、SAXカートリッジ（United Chemicals；6 mLカラム中3 gの収着剤、0.3 meq／g）を用いる■横抽出により、下記概要の手順で精製する。

- 1) カラムをMeOH（5 mL）およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（5 mL）で状態調整する
- 2) 反応混合物（2 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈）をSAXカラムに加える
- 3) カラムをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（8 mL）でリンスする
- 4) 生成物を1% TFA／MeOH（20 mL）で溶離する

### 【0213】

生成物含有画分を、Speed Vacを用いて16 h減圧濃縮して、粗生成物を得る。これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>／MeOH（95：5）に溶解し、シリカゲルカートリッジ（SiO<sub>2</sub> 1.5 g）に加え、生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>／MeOH（95：5、8 mL）で溶離する。生成物含有画分を、Speed Vacを用いて減圧濃縮し、所望の標記化合物を得る。

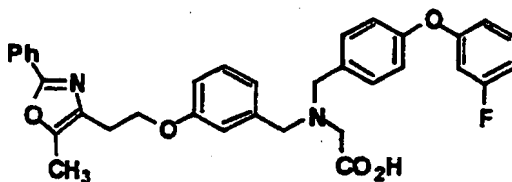
逆相HPLC分析[YMC S5 ODS 4.6×33 mmカラム、100%A～100%Bの2分連続勾配、流速＝5 mL／分、ここで、溶剤A＝10%M





**【0 2 1 6】**

【化205】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中の上記Aフェノール化合物 (30 mg、0.057 ミリモル) の溶液に、RTで3-フルオロフェニルボロン酸 (12 mg、0.086 ミリモル) および4 Åモレキュラーシーブス (400℃で一夜予備乾燥) を加える。5分の攪拌後、混合物にCu(OAc)<sub>2</sub> (1当量)、Et<sub>3</sub>N (5当量) およびピリジン (5当量) を加える。バイアルにフタをし、空気を反応液の中に通す。反応液をRTで60 h攪拌し、分析HPLCおよびLC/MSにより反応終了。(この後に反応が終了していない場合は、追加の所望生成物を形成するために、別途ボロン酸 (1.5当量) を加える)。反応混合物を濾過し、減圧濃縮する。

【0 2 1 7】

3) カートリッジを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (2

0% MeOH、20 mL) および MeOH (20 mL) で連続して洗う

4) 生成物を 0.5 N-NH<sub>3</sub> / MeOH 溶液で溶離する

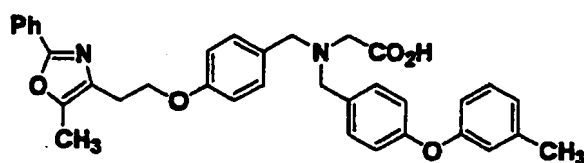
# 【0218】

生成物含有画分を減圧濃縮して、所望の t-ブチルエステルを得る。(不完全反応には、必要純度のエステルを得るのに、粗物質のクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 上) が必要である)。t-ブチルエステルを 30% TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液で一夜処理する。揮発分を除去し、残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) に再溶解し、Speed Vac で減圧濃縮して、所望の標記生成物 (30 mg、77%) を得る。逆相 HPLC 分析により、生成物純度 90% が認められる。さらに LC/MS により、所望標記化合物の正確な分子イオン  $[(M+H)^+ = 567]$  を得る。

# 【0219】

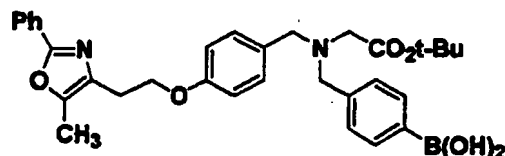
## 実施例 12

## 【化206】



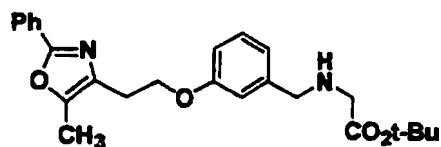
A.

## 【化207】



1, 2-ジクロロエタン (4 mL) 中の式:

## 【化208】

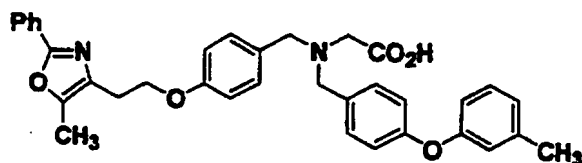


の第二アミン-*t*-ブチルエステル (110 mg、0.26ミリモル) (実施例7/Bの記載に準じ製造) の溶液に、4-ホルミルフェニルボロン酸 (47 mg、0.31ミリモル) および  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (165 mg、0.78ミリモル) を連続して加える。混合物をRTで3h攪拌する。分析HPLCおよびLC/MSにより、この時点で反応の終了が認められる。揮発分を減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; ヘキサン/ $\text{EtOAc}$  = 3:1~1:1の段階的勾配) に付して、標記化合物 (133 mg、91%) を白色泡状物で得る。

【0220】

B.

【化209】



以下に示す操作を用い、溶液相ライブラリー・ランの一部として、標記化合物を製造する。

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 中の上記Aボロン酸化合物 (40 mg、0.072ミリモル) の溶液に、*m*-クレゾール (23 mg、0.22ミリモル) および4 Åモレキュラーシーブス (150 mg; 400℃で一夜予備乾燥) を加える。5分の攪拌後、混合物に  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (1当量)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (5当量) およびピリジン (5当量) を加える。バイアルにフタをし、空気を反応液の中に通し、RTで24h攪拌する。反応混合物をセライト (Celite) パッドで濾過し、減圧濃縮する。

【0221】

生成物を、United Technology SCXカラム (6 mLカラム中2 gの収着剤) を用いる固相抽出により、下記概要の手順で精製する。

1) カラムを  $\text{MeOH}$  (10 mL) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) で状態調整する

2) 残渣を最小容量の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、SCXカラムに加える

3) カートリッジを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) および $\text{MeOH}$  (20 mL) で連続して洗う

4) 生成物を0.5 N- $\text{NH}_3$  /  $\text{MeOH}$  溶液で溶離する

5) 生成物含有画分を減圧濃縮する

6) 残渣を最小量の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、シリカゲルカートリッジ (2 mL) に加える

7) カートリッジをヘキサン /  $\text{EtOAc}$  (3 : 1, 20 mL) で溶離する

8) 生成物含有画分を集め、減圧濃縮して、精製した $\alpha$ -ブチルエステルを得る

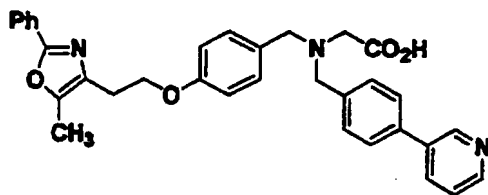
### 【0222】

$\alpha$ -ブチルエステルを、 $\text{TFA} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 : 1) 溶液で一夜処理する。揮発分を除去し、残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) に再溶解し、Speed Vacで減圧濃縮して、所望の標記生成物 (25 mg, 48%) をやや黄色がかった油状物で得る。逆相HPLC分析により、生成物純度91%が認められる。さらにLC/MSにより、所望化合物の正確な分子イオン  $[(M+H)^+ = 563.2]$  を得る。

### 【0223】

#### 実施例13

#### 【化210】

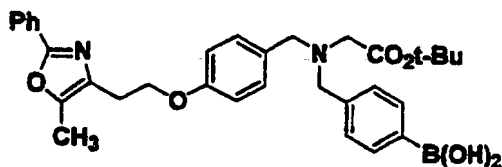


以下に示す例示的操作を用い、溶液相ライブラリー・ランの一部として、標記化合物を製造する。

DME (1 mL) 中の3-ブロモピリジン (32 mg, 0.2ミリモル) の溶液に、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (5 mg, 0.05モル当量) および

式：

#### 【化211】



の実施例12/Aボロン酸(50mg、0.09ミリモル)を連続して加える。

最後に、水性 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.3mLの $\text{H}_2\text{O}$ 中、19mg)を加え、混合物を85℃の油浴中5h加熱し、LC/MSによって、この時点で反応の終了が認められる。

#### 【0224】

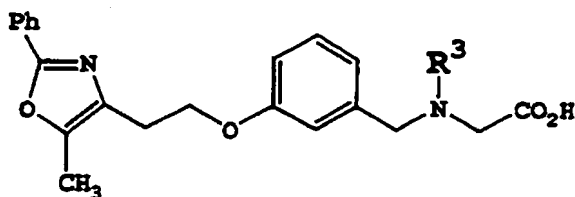
反応混合物を濾過し、濾液をシリカゲルカートリッジ(2mL、EtOAc)にてクロマトグラフィーに付す。生成物含有画分を減圧濃縮し、残渣を他のシリカゲルカートリッジにて、クロマトグラフィー(2mL、ヘキサン、hex/EtOAc(3:1)およびEtOAcの段階的勾配)に付す。生成物含有画分を減圧濃縮し、残渣をSCX(2g)カートリッジにて溶離する( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ とMeOHそれぞれ20mL、次いで生成物を2Mアンモニア/MeOHで溶離する)。生成物含有画分を減圧濃縮して、所望のビアリアルアミン-*t*-ブチルエステル生成物を得る。これを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /TFA(7:3、1mL)の溶液で一夜(14h)処理する。揮発分を除去して、標記化合物を油状物で得る(39mg、67%)。[M+H]<sup>+</sup> = 534.3

#### 【0225】

実施例114~124

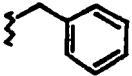
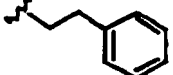
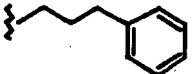
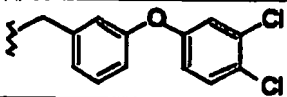
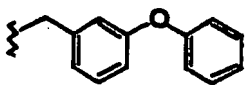
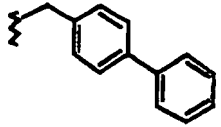
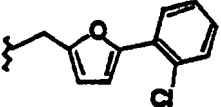
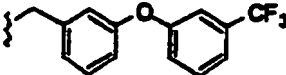
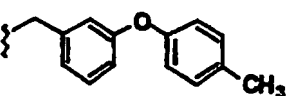
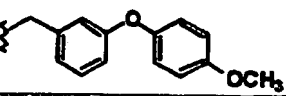
上述の手順の1つを用い、以下に示す式および実施例(Example) No. の本発明化合物を製造する。

#### 【化212】



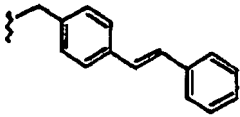
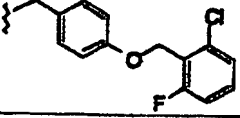
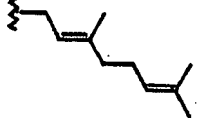
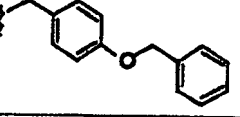
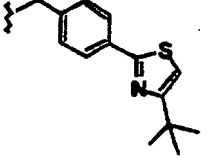
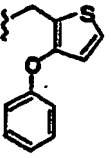

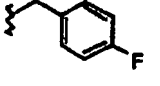
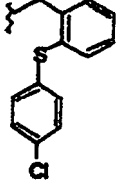
【0226】

【化213】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
14		457.3
15		471.3
16		485.3
17		617.2
18		549.3
19		533.3
20		557.3
21		617.3
22		562.7
23		579.3

【0227】

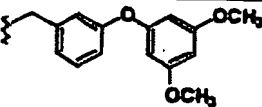
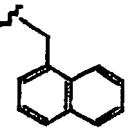
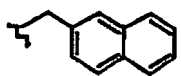
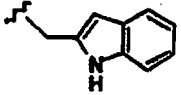
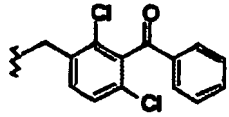
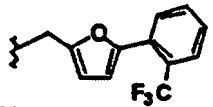
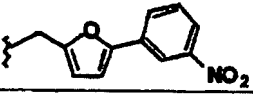
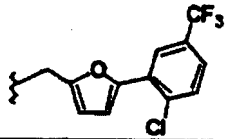
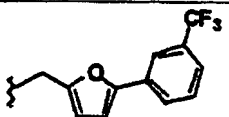
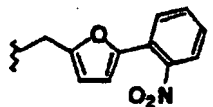
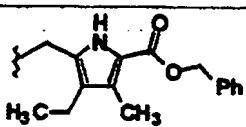
【化214】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
24		559.4
25		615.3
26		503.4
27		563.4
28		596.3
29		555.3
30		473.4
31		475.4
32		599.3

【0228】

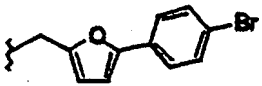
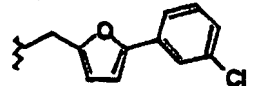
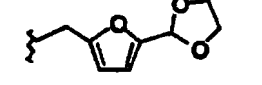
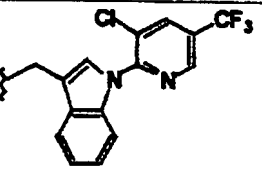
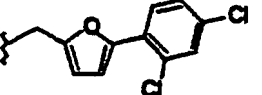
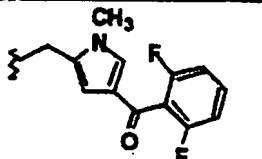
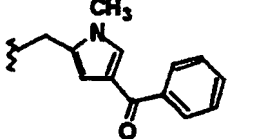
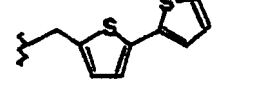
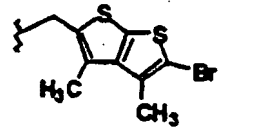
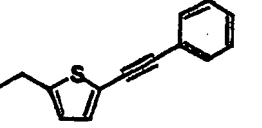
【化215】



Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
33		517.4
34		507.1
35		507.1
36		496.1
37		557.1
38		591.2
39		568.2
40		625.2
41		591.2
42		568.2
43		622.3

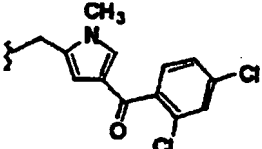
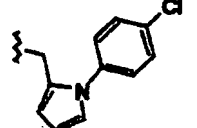
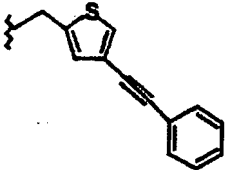
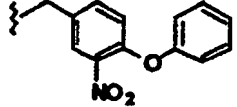
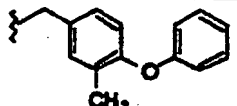
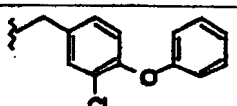
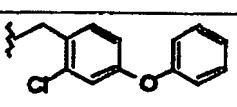
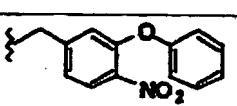
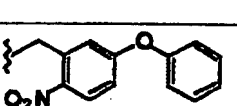
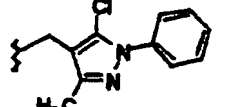
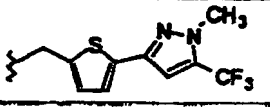
【0229】

【化216】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
44		601.2
45		557.2
46		519.2
47		675.2
48		519.2
4		600.3
50		564.2
51		545.3
52		625.2
53		563.3

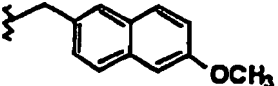
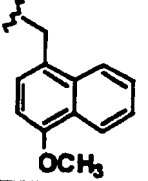
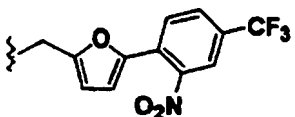
【0230】

【化217】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
54		632.3
55		556.3
56		563.3
57		593.2
58		562.2
59		582.2
60		582.2
61		593.2
62		593.2
63		571.2
64		611.2

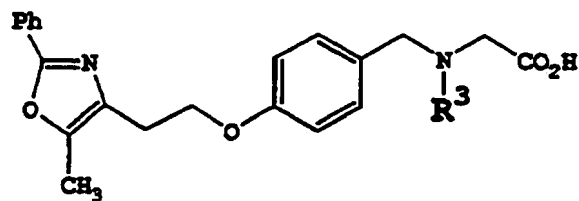
【0231】

【化218】

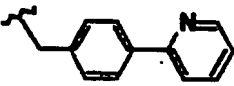
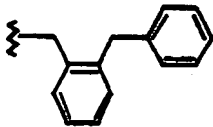

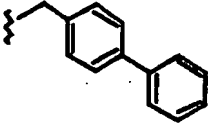
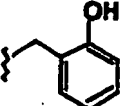
Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
65		537.3
66		537.3
67		636.2

【0232】

【化219】

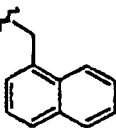
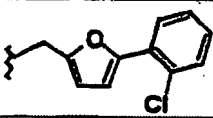
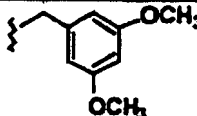
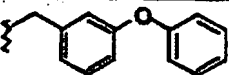
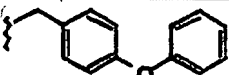
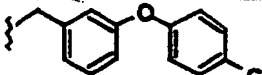
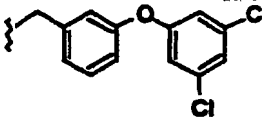
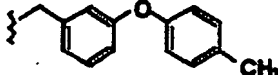
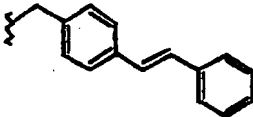
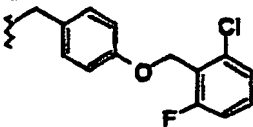
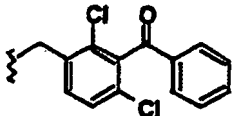
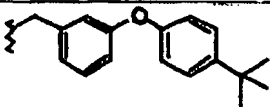
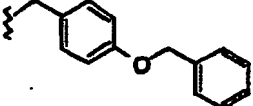


【化220】

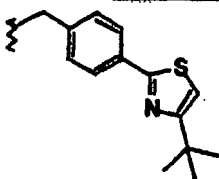
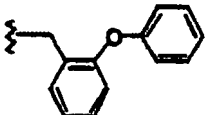
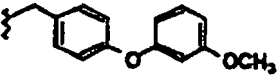
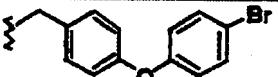
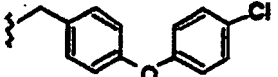
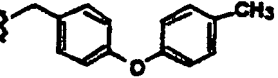
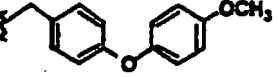
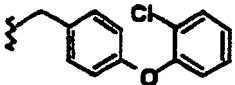
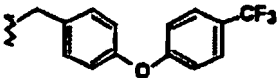
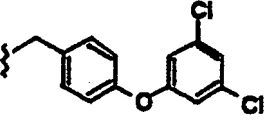
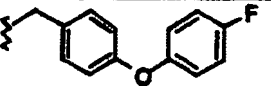
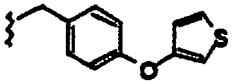
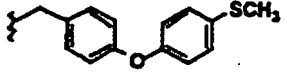
Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
68		534.2
69		547.2
70		465.4
71		533.3
72		473.3

【0233】

【化221】

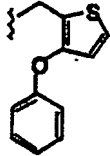
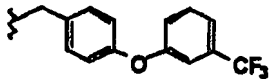
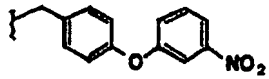
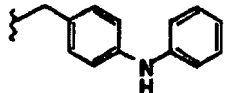
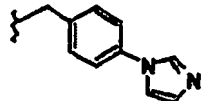
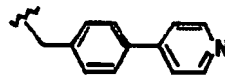
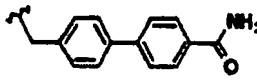
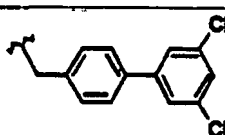
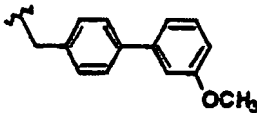
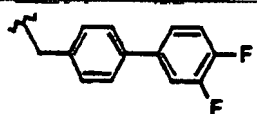
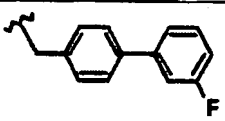
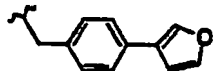
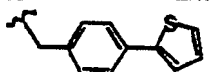
Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
73		507.3
74		587.4
75		517.3
76		549.3
77		549.3
78		583.2
79		617.2
80		563.2
81		559.2
82		615.2
83		629.1
84		605.3
85		563.2

【化222】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
86		596.2
87		549.3
88		635.3
89		639.2
90		583.2
91		563.2
92		635.3
93		583.2
94		617.2
95		617.1
96		567.2
97		555.1
98		595.3

【0235】

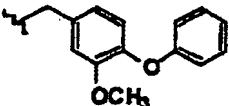
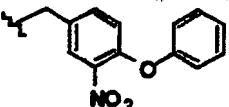
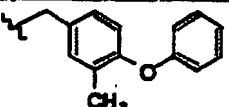
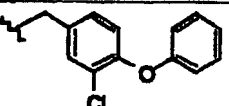
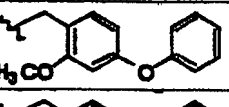
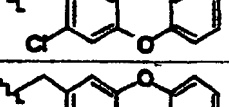
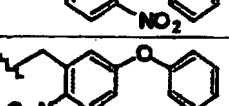
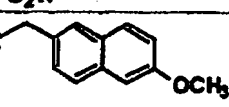
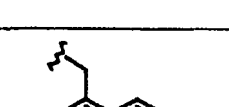
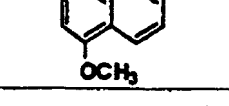
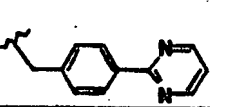
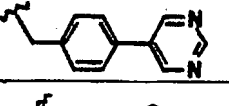
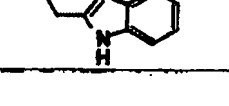
【化223】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
99		555.2
100		617.2
101		594.2
102		548.2
103		523.3
104		534.4
105		576.2
106		601.1
107		563.2
108		609.2
109		551.2
110		523.2
111		539.2

【0236】



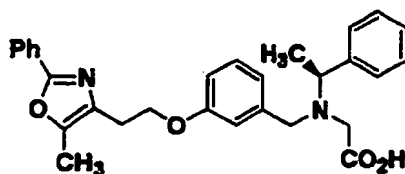
【化224】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
112		579.3
113		594.4
114		563.3
115		583.2
116		579.3
117		583.2
118		594.3
119		594.3
120		537.3
121		537.3
122		535.2
123		535.2
124		496.1

【0237】

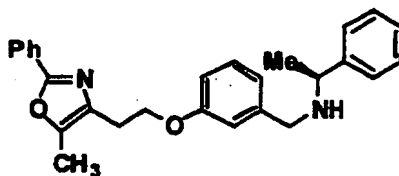
実施例125

## 【化225】



A.

## 【化226】

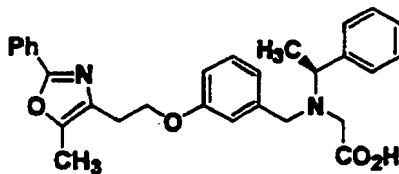


MeOH (1 mL) 中の実施例7/Aアルデヒド (60 mg、0.20ミリモル) および (S)- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (30 mg、0.24ミリモル) の溶液を、RTで6 h 攪拌する。溶液を0℃に冷却し、予め形成したNaBH<sub>4</sub> (9 mg、0.24ミリモル) / MeOH (0.5 mL) の溶液を滴下する。反応液をRTで一夜攪拌し、次いで加熱せずに減圧濃縮する。残渣を水性NaHCO<sub>3</sub> と EtOAc (各5 mL) 間に分配する。水性層をEtOAc (5 mL×2) で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して標記化合物をオレンジー黄色油状物で得る (粗81 mg)。

## 【0238】

B.

## 【化227】



DMF (0.5 mL) 中の上記A化合物 (70 mg、0.17ミリモル)、*t*-ブチルプロモアセテート (66 mg、0.34ミリモル) および *i*Pr<sub>2</sub>NEt の溶液を、RTで2 時間攪拌する。LC/MSにより、反応の終了とクリーン

が認められる。

【0239】

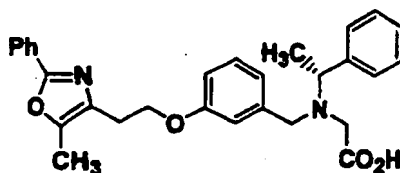
粗反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) と  $\text{EtOAc}$  (20 mL) 間に分配する。水性層を  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL  $\times$  2) で抽出し、コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して、粗アミノ- $\alpha$ -ブチルエステルを得る。

この粗生成物を  $\text{CHCl}_3$  /  $\text{TFA}$  (1 : 1) の溶液 (2 mL) 中、RT で 18 h 攪拌する。次いで溶液を減圧濃縮し、分取逆相 HPLC で精製する (実施例 10 と同様)。精製物質を  $\text{MeOH}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  より凍結乾燥して、標記化合物 (71 mg、71%) を白色凍結乾燥物で得る。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471.2$

【0240】

実施例 126

【化228】

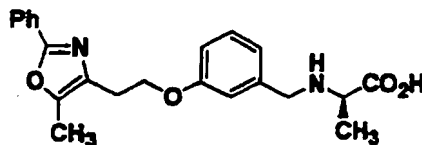


実施例 125 の A 化合物の合成において、(S)- $\alpha$ -メチルベンジルアミンを (R)- $\alpha$ -メチルベンジルアミンと交換する以外は、実施例 125 の記載と同様な操作を行なって、標記化合物を合成する。標記化合物は全収率 67% (66 mg) で得られる。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471.2$

【0241】

実施例 127

【化229】



$\text{MeOH}$  (2 mL) 中の実施例 7 / A 化合物 (30 mg、0.098 ミリモル)、D-アラニン・ $\alpha$ -ブチルエステル塩酸塩 (23 mg、0.127 ミリモル)

)  $\text{Et}_3\text{N}$  (5滴) および 4 Åモレキュラーシーブスの混合物を、RTで4 h攪拌する。 $\text{NaBH}_4$  (12 mg、0.0294ミリモル) を加え、反応液をRTで30分間攪拌する。次いで反応混合物を減圧濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) で希釈し、綿で濾過する。

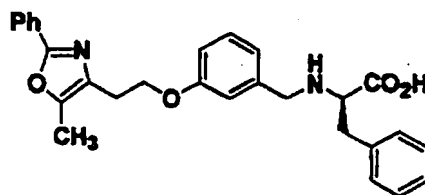
#### 【0242】

濾液にTFA (1 mL) を加え、反応液をRTで一夜攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、 $\text{EtOAc}$  で希釈し、飽和水性 $\text{NaHCO}_3$  で数回、次いで塩水で洗う。有機相を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮する。残渣を分取HPLC [YMC ODS 30mm×250mm逆相カラム; 流速=25 mL/分、A/B (50:50) ~100%Bの30分連続勾配、ここで、A= $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$  (90:10:0.1) およびB= $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$  (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (7.8 mg、21%) を白色凍結乾燥物で得る。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381.1$

#### 【0243】

実施例128

#### 【化230】

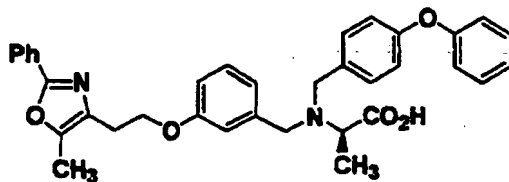


D-アラニン・*t*-ブチルエステル塩酸塩の代わりにD-フェニルアラニン・*t*-ブチルエステル塩酸塩を用いる以外は、実施例125の記載と同様な操作を行って、標記化合物 (全収率20%) を合成する。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457.2$

#### 【0244】

実施例129

#### 【化231】



MeOH (2 mL) 中の実施例7/A化合物 (40 mg、0.13ミリモル)、D-アラニン・t-ブチルエステル塩酸塩 (31 mg、0.17ミリモル)、Et<sub>3</sub>N (6滴) および4 Åモレキュラーシーブスの混合物を、RTで4 h攪拌する。NaBH<sub>4</sub> (15 mg、3当量) を加え、混合物をRTで30分間攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) に溶解し、濾過する。バイアル中の濾過に、4-フェノキシベンズアルデヒド (77 mg、0.39ミリモル) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (138 mg、0.65ミリモル) を加える。

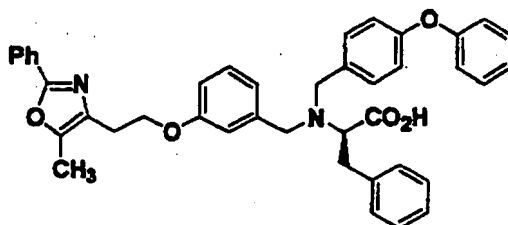
#### 【0245】

反応液をRTで18 h攪拌する。反応混合物をSiO<sub>2</sub> にて、ヘキサン/EtOAc (9:1~4:1) を用いるクロマトグラフィーに付して、純粋なt-ブチルエステルを得る。この物質をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) に溶解し、TFA (1 mL) をゆっくりと加える。溶液をRTで一夜攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に再溶解し、NaHCO<sub>3</sub> 固体で濾過して、残留TFAを除去する。この溶液をさらにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、1 M aq-NaHSO<sub>4</sub> および塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧濃縮して標記化合物 (9.1 mg、12%) を得る。[M+H]<sup>+</sup> = 563.2

#### 【0246】

##### 実施例130

##### 【化232】



D-アラニン・t-ブチルエステル塩酸塩の代わりにD-フェニルーアラニン

・ *t*-ブチルエステル塩酸塩を用いる以外は、実施例127の記載と同様な操作を行なって、標記化合物（全収率13%）を合成する。  $[M+H]^+ = 639$ .

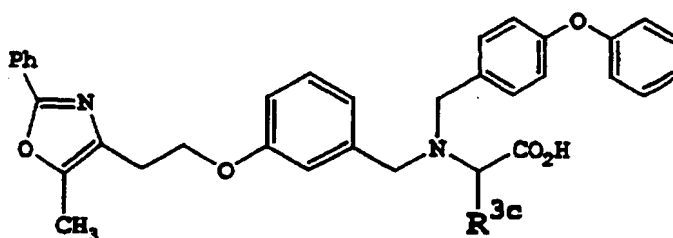
2

【0247】

実施例131～135

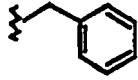
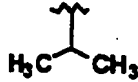

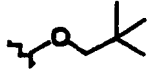
類似の手順により、このシリーズの他の類縁体化合物を製造し、これらを下記の式および実施例 (Example) No. で示す。

【化233】



【0248】

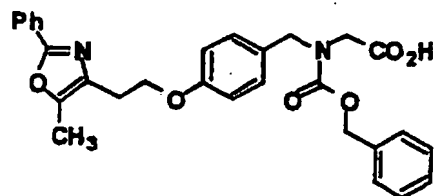
【化234】

Example No.	R <sup>3c</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
131	(S)-CH <sub>3</sub>	563.2
132	 (S)	639.3
133	 (R)	591.4
134	 (R)	579.3
135	 (R)	635.4

【0249】

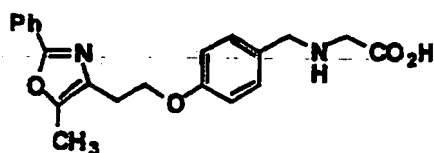
実施例136

【化235】



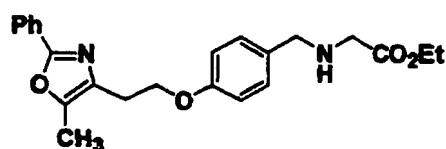
A.

【化236】



MeOH (2 mL) および水性NaOH (1 M溶液、2 mL) 中の式：

【化237】

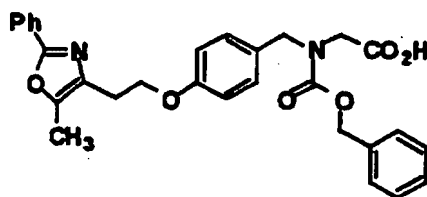


の第二アミン・エチルエステル (72 mg、0.183ミリモル) (実施例3/Aの記載に準じ製造) の溶液を、12 h加熱還流する。溶液のpHを5に調整すると (水性1 M-NaOHおよび1 M-HClを使用)、無色■体が析出する。これを濾去し、濾液をEtOAcで抽出し (3■)、コンバインした有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して、粗標記アミノ酸を無色■体で得る (97 mg)。

【0250】

B.

【化238】



ジオキサン/H<sub>2</sub>O (1 : 1、8 mL) 中の上記Aアミノ酸 (15 mg、0.04ミリモル) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 mg、0.16ミリモル)、次いでベンジルクロロホルメート (15 mg、0.09ミリモル) を加える。反応液を一夜攪拌し、次いで減圧濃縮し、過剰の水性1 M-HClで酸性化する。これをEtOAcで抽出し (3■)、コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 (

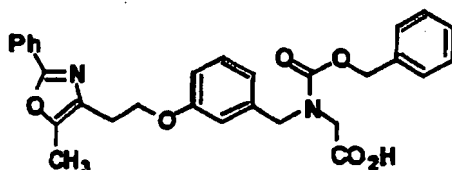


$\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮して標記化合物 (13 mg、63%) を無色■体で得る。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501.3$

【0251】

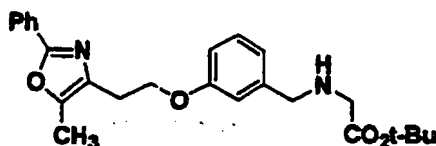
実施例137

【化239】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 中の式:

【化240】



のアミノ-*t*-ブチルエステル (75 mg、0.18ミリモル) (実施例7/Bの記載に準じ製造) の0℃溶液に、 $\text{CbzCl}$  (28  $\mu\text{L}$ 、0.20ミリモル)、次いで $\text{Et}_3\text{N}$  (54  $\mu\text{L}$ 、0.39ミリモル) を加える。

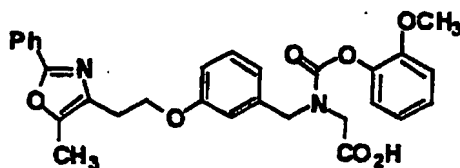
【0252】

反応液をRTに加温せしめ、次いでRTで一夜(18 h)攪拌する。水性 $\text{NaHCO}_3$  (10%溶液、2 mL) を加え、水性層を $\text{EtOAc}$  (2 mL×2) で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮する。粗カルバメートエステルを $\text{CHCl}_3$  (3 mL) およびTFA (1 mL) に溶解し、溶液をRTで24 h攪拌し、次いで減圧濃縮する。粗カルバメート酸をC-18カラムにて、逆相分取HPLC [14分にわたる連続勾配; 4分保持時間; 流速=20 mL/分、A/B (1:1) ~100%B、ここで、溶剤A= $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$  (90:10:0.1)、溶剤B= $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$  (90:10:0.1)] で精製する。生成物を $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  から凍結乾燥して、標記化合物を白色凍結乾燥物で得る。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501.3$

【0253】

実施例138

【化241】



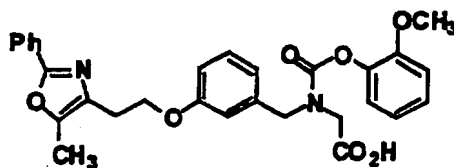
A. 2-メトキシフェニルクロロホルメートの合成によって例示される、以下に示す一般操作に従って、必要なアリールクロロホルメート化合物を製造する（商業上入手できない場合）。

クロロベンゼン（5 mL）中の2-メトキシフェノール（2 g、16.1ミリモル）、N,N-ジメチルアニリン（1.95 g、16.1ミリモル）、ホスゲン（1.93 M トルエン溶液 8.34 mL、16.1ミリモル）および触媒量のDMFの溶液を、圧力チューブ中80℃にて2 h 攪拌する。有機層を分離し、減圧濃縮する。残渣を蒸留して（Buchi Kugelrohr；bp=115℃、10 mmHg）、2-メトキシフェニルクロロホルメート（1.5 g、50%）を透明油状物で得る。

【0254】

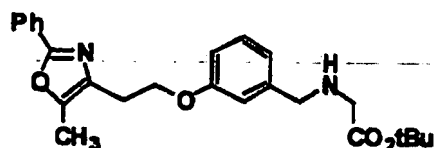
B.

【化242】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（1 mL）中の式：

【化243】



のアミノ-*t*-ブチルエステル (20 mg、0.05ミリモル) (実施例7/Bの記載に準じ製造)、2-メトキシフェニルクロロホルメート (8 mg、0.05ミリモル、上記製造) およびポリビニルピリジン (Aldrich ; 16 mg、0.3ミリモル) の溶液を、RTで30分間攪拌する。アミン樹脂WA21J (Supelco ; 200 mg) を加え、未反応のクロロホルメートを除去するため、混合物をRTで30分間攪拌する。反応混合物を濾過し、減圧濃縮して所望の2-メトキシフェニル・カルバメート-エステルを得る。

#### 【0255】

エステルを30% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の溶液 (5 mL) で一夜処理する。揮発分を減圧除去して、粗酸を得る。この物質を、アニオン交換カラム (CHQA X 13M6カラム; United Technologies ; 6 mLカラム中3 gの収着剤) を用いる固相抽出により、下記概要の例示的手順で精製する。

- 1) カラムをMeOH (10 mL) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) で状態調整する
- 2) 粗酸を最小容量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、SAXカラムに加える
- 3) カートリッジをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=4:1の溶液10 mL) で洗う
- 4) 生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=4:1の溶液10 mL) で溶離する

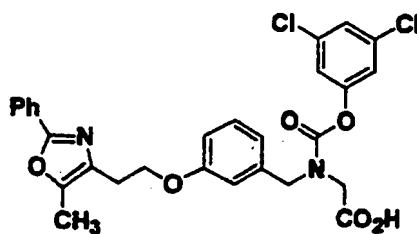
#### 【0256】

生成物含有画分をSpeed Vacにて減圧濃縮し、標記化合物を油状物で得る。分析逆相HPLC (標準条件) により、生成物の純度90%が認められる。さらに、LC/MSにより、所望標記化合物の正確な分子イオン [(M+H)<sup>+</sup> = 517.3] を得る。

#### 【0257】

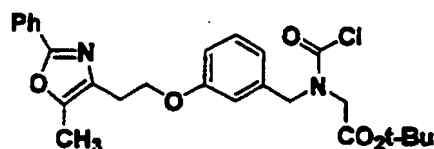
## 実施例139

## 【化244】

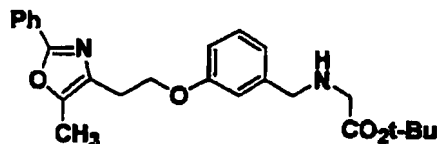


A.

## 【化245】

3 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の式:

## 【化246】

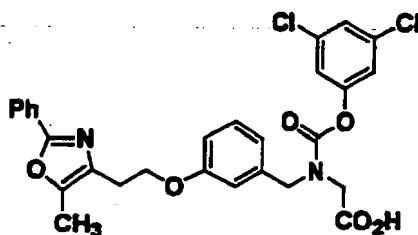


のアミノ-*t*-ブチルエステル (100 mg、0.24ミリモル) (実施例7/Bの記載に準じ製造) および Et<sub>3</sub>N (30.3 mg、0.30ミリモル) の溶液に -5℃ にて、ホスゲン (1.93 M トルエン溶液、0.21 mL、0.40ミリモル) を滴下する。反応混合物を RT で 2 h 攪拌する。混合物を減圧濃縮して、粗生成物を得、これをクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 1 : 5) に付して、標記化合物 (0.105 g、91%) を得る。

## 【0258】

B.

## 【化247】



以下に示す例示的操作を用い、溶液相ライブラリー・ランの一部として、標記化合物を製造する。

#### 【0259】

上記Aカルバモイルクロリド (20 mg、0.045ミリモル)、3,5-ジクロロフェノール (16 mg、0.07ミリモル) およびピリジン (0.5 mL) の混合物を、80℃で16 h攪拌する。ピリジンを減圧除去し、残渣を、CH QAX1カートリッジ (6 mLカラム中2 gの収着剤、0.3 mg/g) を用いる■相抽出により、下記概要の手順で精製する。

1) カラムをMeOH (10 mL) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) で状態調整する

2) 反応混合物/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を、SAXカラムに加える

3) 生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) で溶離する

#### 【0260】

生成物含有画分をSpeed Vacにて、16 hにわたって減圧濃縮して、純粋なアリール・カルバメート-*t*-ブチルエステルを得、これを30% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の溶液で一夜処理する。揮発分をSpeed Vacにて16 h除去して、粗酸の最終生成物を得る。生成物を最初に、Varian SAXカートリッジ (6 mLカラム中2 gの収着剤、0.3 meq/g) を用いる■相抽出により、下記概要の手順で精製する。

1) カラムをMeOH (10 mL) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) で状態調整する

2) 反応混合物/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を、SAXカラムに加える

3) カラムをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) でリンスする

4) カラムを10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) でリンスする

5) 生成物を2% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) で溶離する

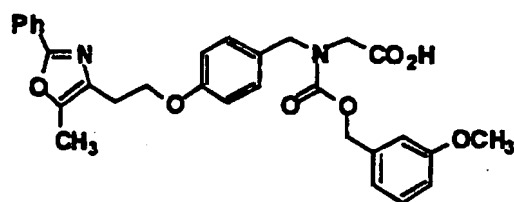
【0261】

生成物含有画分をSpeed Vacにて16 h減圧濃縮して、精製生成物(20 mg、80%)を■体で得る。逆相HPLC分析により[YMC S5 ODS 4 . 6×33 mmカラム、50%A~100%Bの2分連続勾配、流速=5 mL/分、ここで、溶剤A=10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、溶剤B=90% MeOH/10% H<sub>2</sub>O/0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>]、生成物純度96%が認められる。さらに、LC/MSにより、標記化合物の正確な分子イオン[(M+H)<sup>+</sup> = 555.2] (エレクトロスプレー) を得る。

【0262】

実施例140

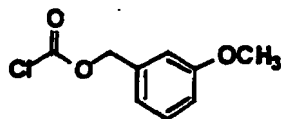
【化248】



m-メトキシベンジル・クロロホルメートで例示される、以下に示す一般操作によって、ベンジルクロロホルメート化合物を合成する。

A.

【化249】



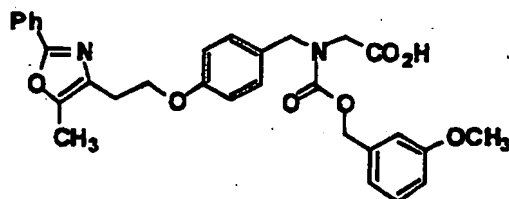
無水エーテル(5 mL)中の3-メトキシベンジルアルコール(2.0 g、7.24ミリモル)、N,N-ジメチルアニリン(0.877 g、7.24ミリモル)の溶液に、0℃でホスゲン(1.93 Mトルエン溶液3.8 mL、7.3ミリモル)を滴下する。反応混合物を0℃で2 h攪拌した後、■体を濾去する。濾液をRTで減圧濃縮する。粗クロロホルメートを無水Et<sub>2</sub>O(2 mL×2)よ

りストリッピングし、それ以上精製せずに次反応に用いる。その後、この標準操作を用いて、他のクロロホルメート化合物も製造した。

【0263】

B.

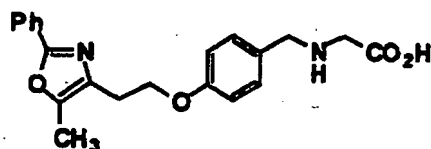
【化250】



以下に示す標準操作を用いて行なう溶液相ライブラリーの一部として、標記化合物を製造する。

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 中の式：

【化251】



の実施例3アミノ酸（トリフルオロ酢酸塩）（25 mg、0.05ミリモル）の懸濁液に、上記A化合物（10 mg、0.05ミリモル）および  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （19.4 mg、0.15ミリモル）を加える。RTで30分の攪拌後、反応混合物を減圧濃縮する。

【0264】

生成物を、Varian CHQAX 13M6（アニオン交換）カラム（6 mL カラム中3 gの収着剤）を用いる■相抽出により、下記概要の手順で精製する。

- 1) カラムをMeOH（10 mL）および $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （10 mL）で状態調整する
- 2) 残渣を最小容量の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、SAXカラムに加える
- 3) カートリッジを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （10 mL）、20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

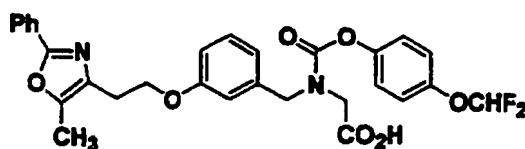
2 (10 mL) で連続して洗う

4) 生成物を20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の溶液(10 mL) で溶離する  
生成物含有画分をSpeed Vacにて減圧濃縮して、標記化合物を得る。標準条件を用いる逆相HPLC分析により、生成物純度90%が認められる。さらに、LC/MS (エレクトロスプレー) により、所望の標記化合物の正確な分子イオン  $[(M+H)^+ = 531.3]$  を得る。

【0265】

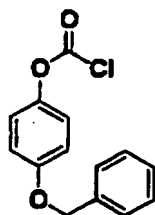
実施例141

【化252】



A.

【化253】



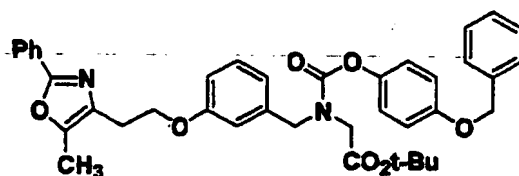
クロロベンゼン(5 mL)中の4-(ベンジルオキシ)フェノール(2.0 g、9.99ミリモル)、N,N-ジメチルアニリン(1.21 g、9.99ミリモル)、ホスゲン(1.95 Mトルエン溶液5.2 mL、10ミリモル)および触媒量のDMFの溶液を、圧力チューブ中80℃で2.5 h加熱する。混合物をRTに冷却せしめる。上層透明溶液を分離し、減圧濃縮して、粗標記アリアルクロロホルメートを結晶で得る(2 g粗生成物)。

【0266】

B.

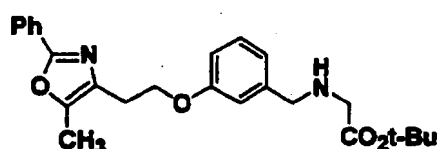
【化254】





CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) およびポリビニルピリジン (Aldrich; 315 mg、1 ミリモル) 中の上記Aクロロホルメート (184 mg、0.70 ミリモル) の混合物に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中の式:

【化255】

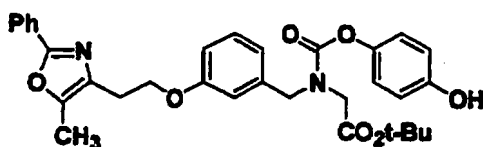


のアミノ-*t*-ブチルエステル (280 mg、0.66 ミリモル) (実施例7/Bの記載に準じ製造) の溶液を加える。反応液をRTで15分間攪拌する。混合物に、樹脂-結合アミン (WA21J、Supelco; 150 mg) を加える。反応混合物をさらに15分間攪拌する。樹脂-結合アミンとポリビニルピリジンを濾去し、濾液を減圧濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; ヘキサン/EtOAc=1:4) に付して、標記化合物 (0.30 g、70%) を得る。

【0267】

C.

【化256】



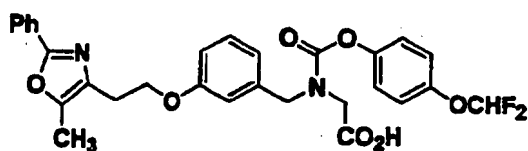
20 mLのMeOH中の上記B化合物 (75 mg、0.42 ミリモル) の溶液を、H<sub>2</sub> 雰囲気中 (バルーン) 20 mgの10% Pd/Cの存在下で24 h水素添加する。パラジウム触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して、粗標記-*t*-ブチルエ

ステル (240mg、90%) を得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

# 【0268】

D.

## 【化257】



圧力チューブ中の上記Cフェノール-*t*-ブチルエステル (50mg、0.089ミリモル)、触媒  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (1.5mg、0.0047ミリモル)、水性  $\text{NaOH}$  (1M溶液0.7ml) およびイソプロパノール (2ml) の溶液を、 $-50^\circ\text{C}$  に冷却する。溶液にフロンガスを1分間吹き込む。チューブをシールし、 $80^\circ\text{C}$  に12h加熱する。混合物を  $\text{EtOAc}$  (10ml $\times$ 3) で抽出する。

# 【0269】

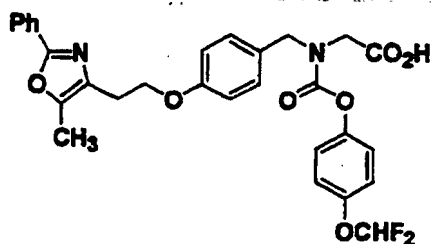
コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮して油状物を得、次いでこれを30%  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の溶液で一夜処理する。揮発分を減圧除去し、残渣を分取HPLC [YMC S50DS30 $\times$ 250mm逆相カラム; A/B (70:30)  $\sim$  100%Bの30分連続勾配、ここで、A= $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$  (90:10:0.1) およびB= $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$  (90:10:0.1)] で精製して、所望の標記生成物 (14mg、28%) を得る。逆相HPLC分析により、生成物純度97%が認められる。さらに、LC/MS (エレクトロスプレー) により、所望化合物の正確な分子イオン [ $(\text{M}+\text{H})^+ = 553.1$ ] を得る。

# 【0270】

## 実施例142

実施例141の操作を行って、類似の化合物を製造する。 [ $(\text{M}+\text{H})^+ = 553.2$ ]

## 【化258】

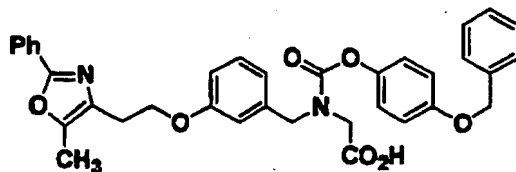


上記と同じTFA/CHCl<sub>3</sub>操作を用いて、実施例141/BおよびC化合物に対応する中間体を脱保護し、常法により精製して、以下に示す類縁体を得る。

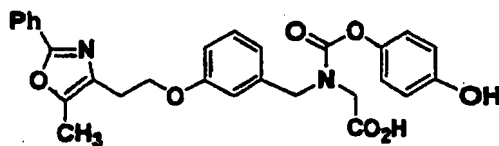
## 【0271】

実施例143

## 【化259】

実施例144

## 【化260】



実施例143:  $[M+H]^+ = 593.4$

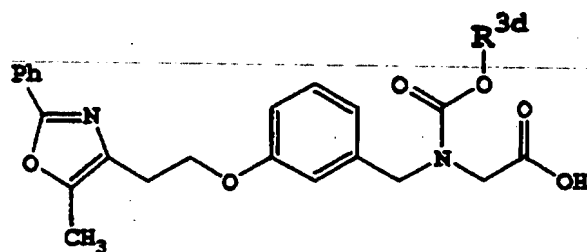
実施例144:  $[M+H]^+ = 503.1$

## 【0272】

## 実施例145～305

上述の方法の1つに従って、下記の式および実施例(Example) No. で示すカルバメート-酸類縁体を合成する。

## 【化261】

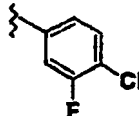
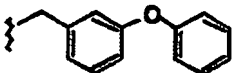
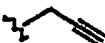
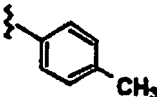
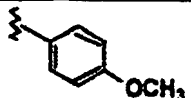
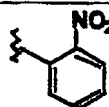
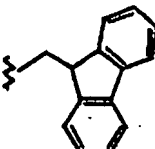
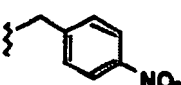
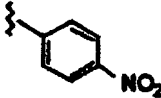
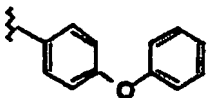
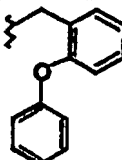
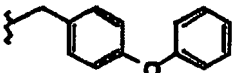
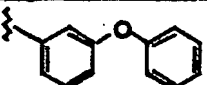


【化262】

Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
145		487.2

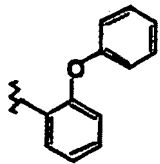
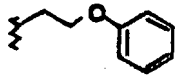

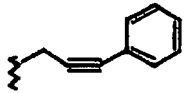
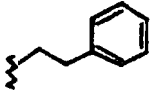
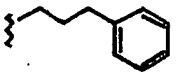
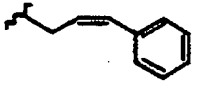
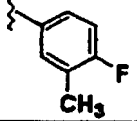
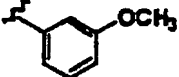
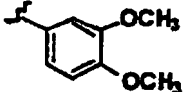
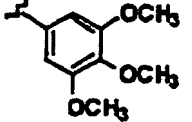
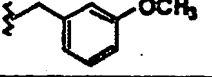
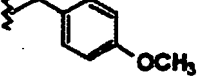
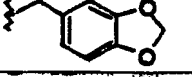
【0273】

【化263】

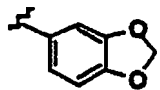
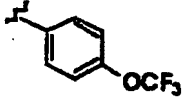
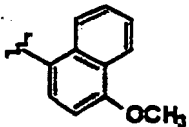
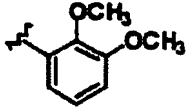
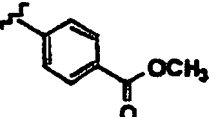
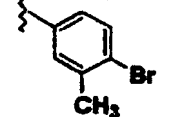
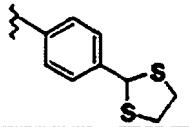
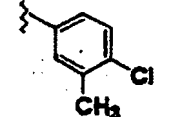
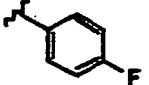
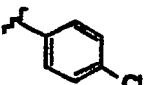
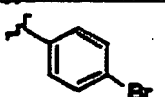
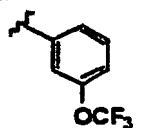
Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
146		539.3
147		593.2
148		449.3
149		501.3
150		517.2
151		532.2
152		589.3
153		546.3
154		532.2
155		579.2
156		593.2
157		593.3
158		579.2

【0274】

【化264】

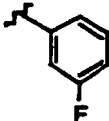
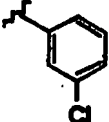
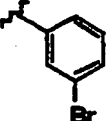
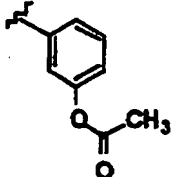
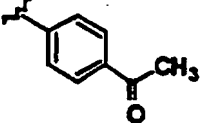
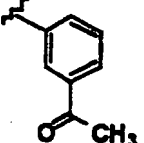
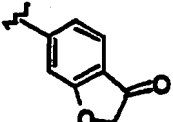
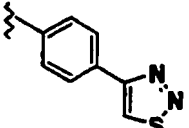
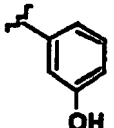
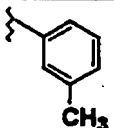
Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
159		579.2
160		531.2
161		527.2
162		525.2
163		515.2
164		529.2
165		527.2
166		519.3
167		517.3
168		547.3
169		577.3
170		531.3
171		531.3
172		545.3

【化265】

Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
173		531.3
174		571.2
175		567.3
176		547.3
177		545.3
178		579.2
179		591.2
180		535.2
181		505.2
182		521.1
183		566 + 588
184		571.1

【0276】

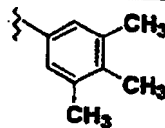
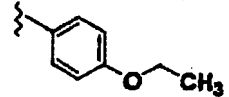
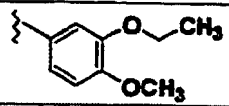
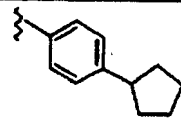
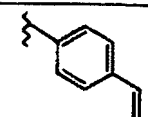
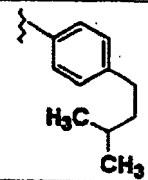
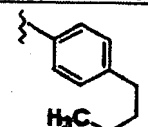
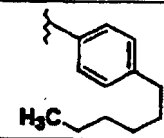
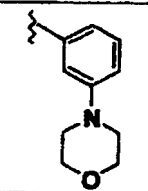
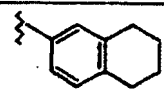
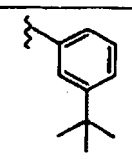
【化266】

Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
185		505.2
186		521.1
187		566 + 588
188		545.2
189		529.1
190		529.1
191		543.1
192		571.2
193		503.3
194		501.3

【0277】

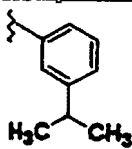
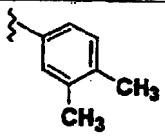
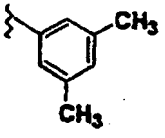
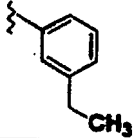
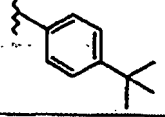
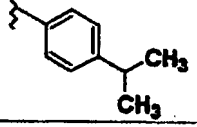
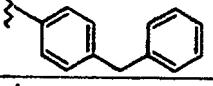
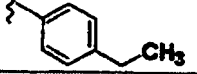
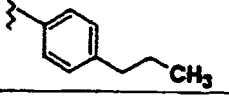
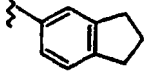
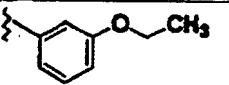
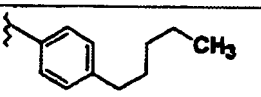


【化267】

Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
195		529.4
196		531.3
197		561.3
198		555.3
199		513.3
200		557.4
201		543.3
202		571.4
203		572.3
204		541.3
205		543.4

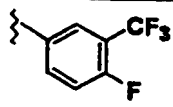
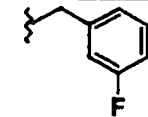
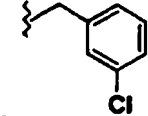
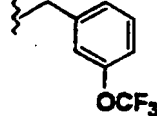
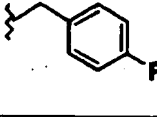
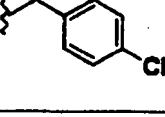
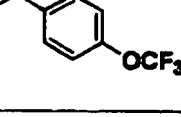
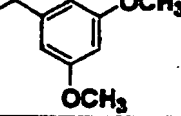
【0278】

【化268】

Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
206		529.4
207		515.3
208		515.3
209		515.3
210		543.3
211		529.4
212		577.3
213		515.3
214		529.3
215		527.3
216		531.3
217		557.3

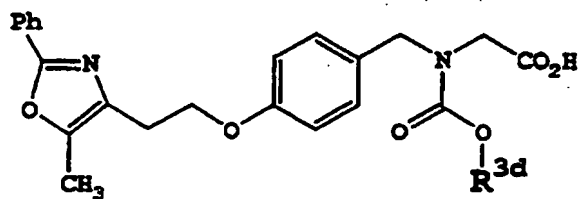
【0279】

【化269】

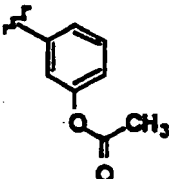
Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
218		573.1
219		519.2
220		535.2
221		585.2
222		519.2
223		535.2
224		585.2
225		561.2

【0280】

【化270】



【化271】

Example No.	$R^{3d}$	$[M+H]^+$
226		545.2

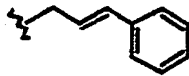
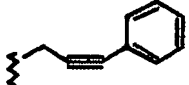
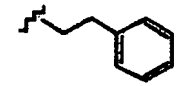
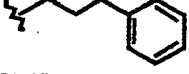
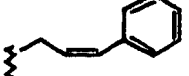
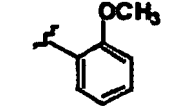
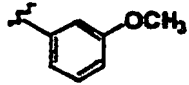
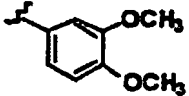
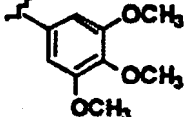
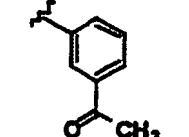
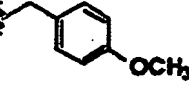
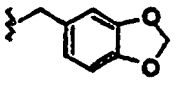
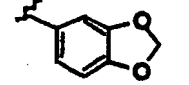
【0281】

【化272】

Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
227		593.1
228		449.2
229		501.2
230		517.2
231		532.2
232		487.3
233		546.3
234		532.2
235		579.2
236		593.2
237		593.3
238		579.2
239		579.2
240		531.2

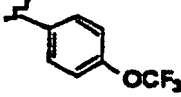
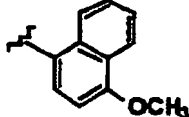
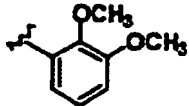
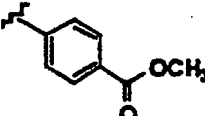
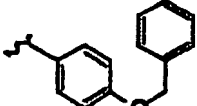
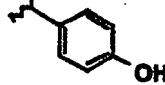
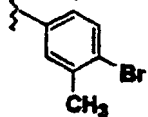
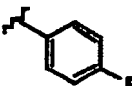
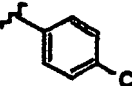
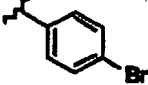
【0282】

【化273】

Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
241		527.2
242		525.2
243		515.2
244		529.2
245		527.2
246		517.3
247		517.3
248		547.3
249		577.3
250		543.1
251		531.3
252		545.3
253		531.3

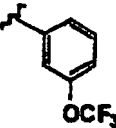
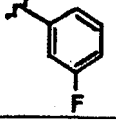
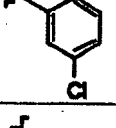
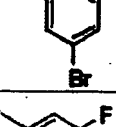
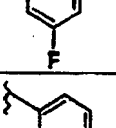
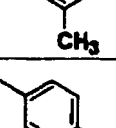
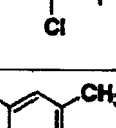
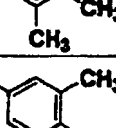
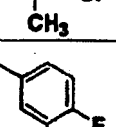
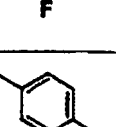

【0283】

【化274】

Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
254		571.2
255		567.3
256		547.3
257		545.3
258		593.4
259		503.2
260		579.2
261		505.2
262		521.1
263		566/567

【0284】

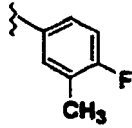
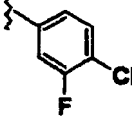
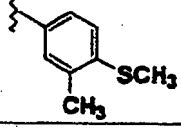
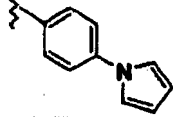
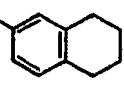
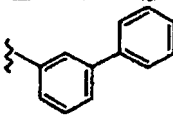
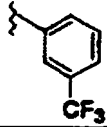
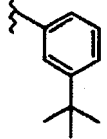
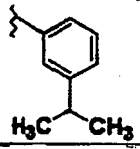
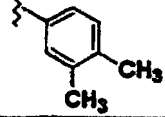
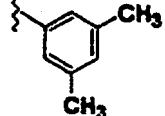
【化275】

Example No.	R <sup>M</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
264		571.1
265		505.2
266		521.1
267		566/567.0
268		523.3
269		501.3
270		539.2
271		529.3
272		549.2
273		523.2
274		513.3

【0285】

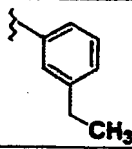
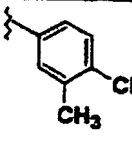
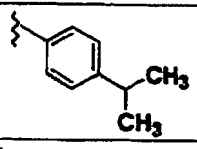
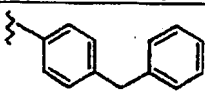
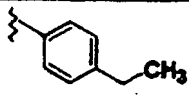
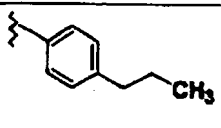
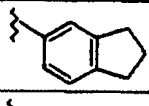
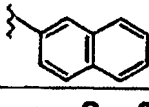
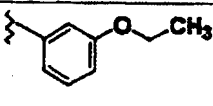
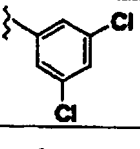
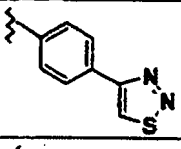
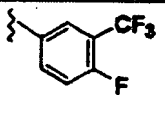
【化276】



Example No.	R <sup>M</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
275		519.2
276		539.2
277		547.3
278		552.3
279		541.3
280		563.3
281		555.3
282		543.3
283		529.3
284		515.3
285		515.3

【0286】

【化277】

Example No.	R <sup>2d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
286		515.3
287		535.2
288		529.2
289		577.3
290		515.2
291		529.2
292		527.3
293		537.3
294		531.3
295		555.2
296		571.3
297		573.2

【0287】

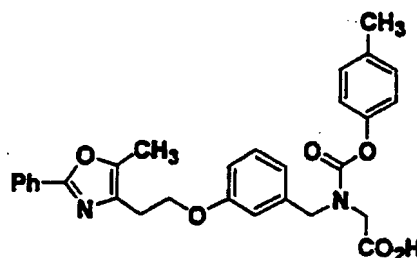
【化278】

Example No.	R <sup>3d</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
298		531.3
299		519.3
300		535.2
301		585.2
302		519.2
303		535.2
304		585.2
305		561.2

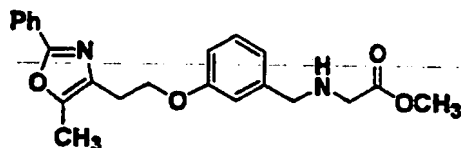
【0288】

実施例149

【化279】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中の式:

【化280】



の第二アミン-エステル (2.1 g、5.52ミリモル) の溶液に、4-メチルフェニル・クロロホルメート (0.79 mL、5.52ミリモル) およびポリビニルピリジン (Aldrich; 1.74 g、16.5ミリモル) を加える。

#### 【0289】

混合物をRTで15分間攪拌し、この時点でTLCにより、出発物質の消失が認められる。溶液を濾過し、減圧濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; hex/EtOAc=4:1) に付し、純粋なカルバメート-エステル (2 g) を得る。これを、THF (10 mL)、MeOH (1 mL) および水性LiOH (1 M溶液8 mL) の混合物に溶解する。溶液をRTで一夜攪拌し、次いで過剰の水性1 M-HClでpH3に酸性化する。溶液をEtOAc (50 mL×2) で抽出する。

#### 【0290】

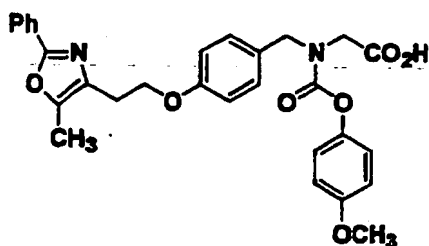
コンバインした有機抽出物をH<sub>2</sub>O (50 mL×2) および塩水 (50 mL) で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して標記化合物を白色固体で得る (1.75 g、63%)。[M+H]<sup>+</sup> = 501.2

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.93–7.99 (m、2 H)、7.38–7.43 (m、3 H)、7.23 (q、1 H、J=8 Hz)、7.02–7.12 (m、3 H)、6.98–7.02 (m、2 H)、6.82–6.89 (m、2 H)、4.71 (s、1 H)、4.64 (s、1 H)、4.25 (t、2 H、J=7 Hz)、4.07 (s、2 H)、2.90–2.98 (m、2 H)、2.37 (s、3 H)、2.29 (s、3 H)

#### 【0291】

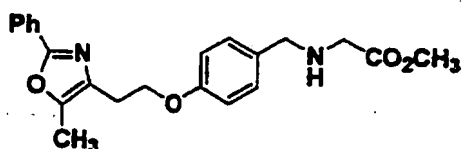
実施例230

【化281】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 mL) 中の式:

【化282】



の第二アミン (3.0 g、7.9ミリモル) の0℃溶液に、ピリジン (0.8 mL、9.9ミリモル) および4-メトキシフェニル・クロロホルメート (1.3 mL、8.7ミリモル) を連続して加える。反応液を0℃で3 h 攪拌し、この時点で出発物質は消失する (分析HPLCによる)。反応溶液を水性HCl (1 M 溶液、25 mL × 2)、塩水 (2 ■) で洗い、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮する。

【0292】

粗生成物をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ; hex/EtOAc = 4:1 ~ 3:7 の段階的勾配) に付して、所望のカルバメートエステル (4.2 g、100%) を得る。エステルをTHF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1:1 溶液、50 mL) に溶解し、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.5 g、11.9ミリモル) を加える。溶液をRTで一晩攪拌する。HPLCによると、出発物質はなお存在する。さらに  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.2 g、4.8ミリモル) を加え、混合物を少し加熱して、 $\text{LiOH}$  を溶解せしめ、次いでRTで4 h 攪拌する。この時点で反応が終了し、過剰の1 M-HCl で混合物をpH 3に酸性化し、次いで有機溶媒を減圧除去する。残留水性相をEtOAc (50 mL × 3) で抽出する。

【0293】

コンバインした有機抽出物を $\text{H}_2\text{O}$ および塩水 (各50 mL) で連続的に洗い

、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧濃縮して、標記化合物を無色■体で得る (3.07 g、75%)。  $(\text{M}+\text{H})^+ = 517.2$

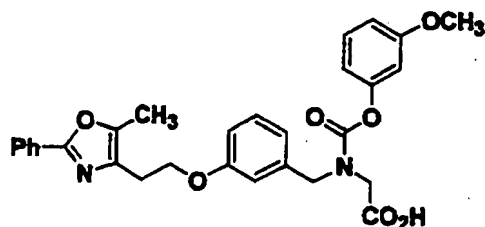
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.96–7.98 (m、2H)、7.4–7.45 (m、3H)、7.2–7.3 (m、2H)、7.0–7.1 (m、2H)、6.8–7.0 (m、4H)、4.65 (s、1H)、4.55 (s、1H)、4.20–4.24 (m、2H)、4.02 (s、2H)、3.77 (s、3H)、3.00 (s、2H)、2.38 (s、3H)

以下に示す実施例167、187、216、229、247および263化合物は全て、実施例149および230の場合の記載方法に従って合成する。

#### 【0294】

実施例167

【化283】

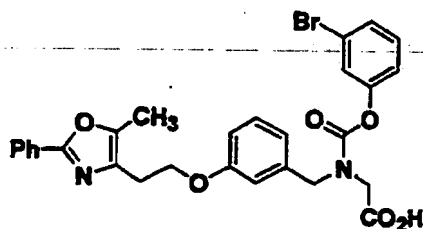


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ 、500MHz) :  $\delta$  2.37 (s、3H)、2.94 (m、2H)、3.73 (2s、3H)、4.06 (d、 $J=4.8\text{ Hz}$ 、2H)、4.25 (t、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、2H)、4.66 (2s、2H)、6.71 (m、3H)、6.85 (m、2H)、7.06 (d、 $J=16\text{ Hz}$ 、1H)、7.22 (m、2H)、7.39 (m、3H)、7.96 (m、2H)

#### 【0295】

実施例187

【化284】

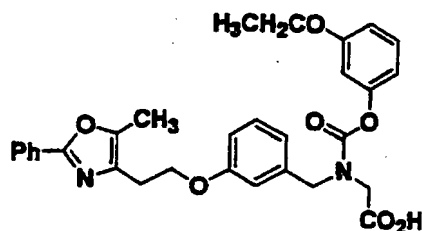


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>、500MHz) : δ 2.36 (s、3H)、  
2.93 (t、J=6.6Hz、2H)、4.02 (2s、2H)、4.21 (t、J=6.6Hz、2H)、4.55 (2s、2H)、6.94 (m、3H)、  
7.48 (m、8H)、7.90 (m、2H)

【0296】

实施例216

【化285】

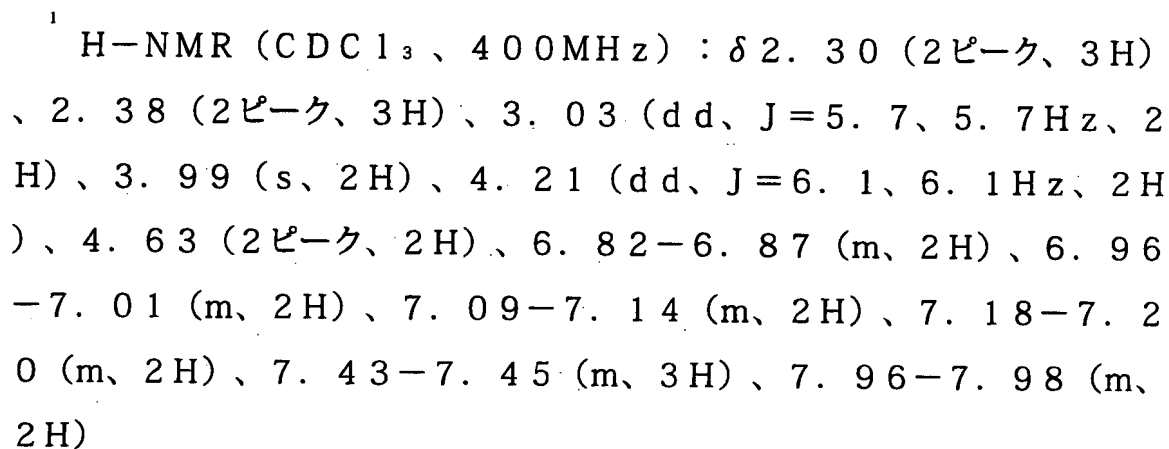


<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、400MHz) : δ 1.3-1.4 (m、3H)、  
2.39 (s、3H)、2.9-3.05 (m、2H)、3.9-4.05 (m、2H)、4.06 (br s、2H)、4.25 (t、J=7.0Hz、2H)、  
6.85 (dd、J=11.4、8.8Hz、2H)、6.99 (dd、J=15.8、8.8Hz、2H)、7.18 (dd、J=8.4、2.6Hz、2H)、  
7.38-7.50 (m、5H)、7.99 (br d、J=7.9Hz、2H)

【0297】

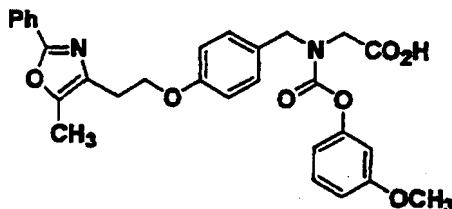
实施例229

【化286】



### 实施例 247

【化287】

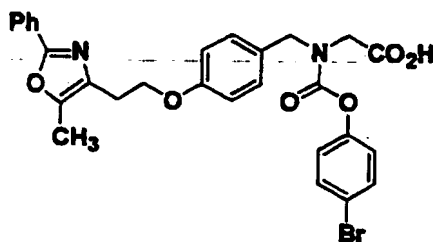


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>、500MHz) : δ 2.36 (s、3H)、2.93 (t、J=6.6Hz、2H)、3.74 (s、3H)、3.96 (2s、2H)、4.20 (t、J=6.6Hz、2H)、4.55 (2s、2H)、6.65 (m、2H)、6.94 (m、3H)、7.27 (m、3H)、7.48 (m、3H)、7.91 (d、J=6.1Hz、2H)

### 实施例 263

【化288】



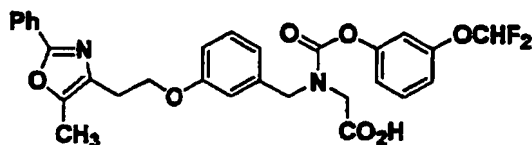


<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ 2.42 (2s, 3H, rotamers), 3.0-3.5 (m, 2H), 3.99 (br s, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.57 (AB 二重状態、J=38.2Hz, 2H), 6.85 (dd, J=11.4, 8.8Hz, 2H), 6.99 (dd, J=15.8, 8.8Hz, 2H), 7.18 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 2H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.99 (br d, J=7.9Hz, 2H)

【0300】

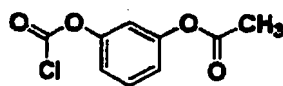
実施例306

【化289】



A.

【化290】



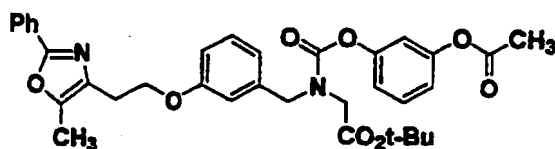
クロロベンゼン (5mL) 中のレソルシノール・モノアセテート (2g、13.14ミリモル)、N,N-ジメチルアニリン (1.6g、13.14ミリモル)、ホスゲン (1.95Mトルエン溶液、6.8mL、13.1ミリモル) および触媒量のDMFの溶液を、圧力チューブ中80℃で2.5h加熱し、次いでRTに冷却せしめる。透明上層溶液を分離し、減圧濃縮する。残渣を減圧蒸留にて

(140~150℃、1.0 mmHg) 精製し、標記化合物を透明油状物で得る  
(2 g、71%)。

【0301】

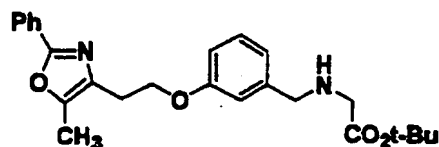
B.

【化291】



上記Aクロロホルメート (50 mg、0.237ミリモル) およびポリビニル  
ピリジン (PVP) (75 mg、0.70ミリモル) の混合物に、式：

【化292】



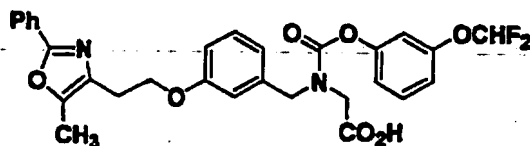
のアミノ-*t*-ブチルエステル (100 mg、0.237ミリモル) (実施例7  
／Bの記載に準じ製造) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (2 mL) を加える。

反応液をRTで15分間攪拌する。混合物に樹脂-結合アミン (WA21J、  
Supelco、150 mg) を加える。反応混合物を15分間攪拌する。樹脂-結合  
アミンとPVPを濾去し、濾液を減圧濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物をク  
ロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc=1:4) に付して、標記  
化合物 (0.1 g、70%) を得る。

【0302】

C.

【化293】



上記Bフェノール-*t*-ブチルエステル化合物（60mg、0.10ミリモル）、 $\text{Bu}_4\text{NBr}$ （0.32mg、0.001ミリモル）、水性 $\text{NaOH}$ （1M溶液、0.5mL、0.5ミリモル）およびイソプロパノール（1mL）の溶液を圧力チューブ中、 $-50^\circ\text{C}$ に冷却する。該溶液にフロンガスを1分間吹き込む。

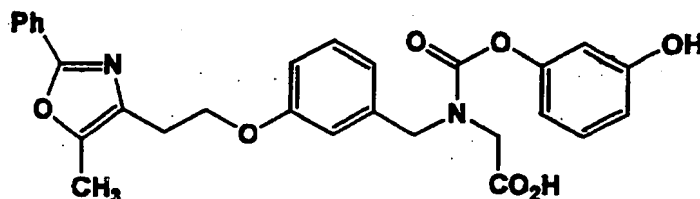
### 【0303】

チューブをシールし、 $8.0^\circ\text{C}$ に12h加熱する。混合物を $\text{EtOAc}$ （10mL $\times$ 3）で抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）し、減圧濃縮して粗ジフルオロメトキシエーテル-*t*-ブチルエステルを油状物で得る。次いで粗エステルを、30% $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液で一夜処理する。揮発分を減圧除去し、残渣を分取逆相HPLC（A/B（70:30） $\sim$ 100%Bの連続勾配を用いる以外は、実施例127と同様）にて精製し、2つの生成物：所望の標記ジフルオロメトキシエーテル-酸（13mg、23%）と下記式のフェノール-酸（32mg、63%）を得る。

### 【0304】

標準状態を用いる逆相HPLC分析により、生成物純度 $>92\%$ が認められる。さらにLC/MS（エレクトロスプレー）により、2つの化合物のそれぞれ正確な分子イオン $[(\text{M}+\text{H})^+ = 553.2$ および $503.2]$ を得る。

### 【化294】



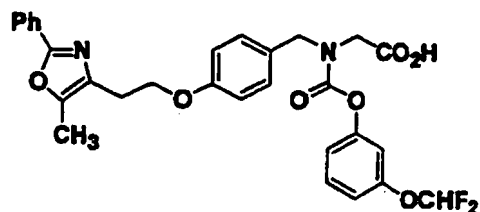
フェノール-酸

### 【0305】

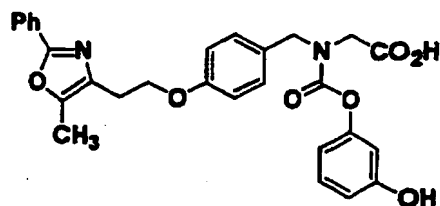
## 実施例307および308

上記実施例306の一般手順を用い、以下に示す化合物を製造する。

## 【化295】



実施例 307



実施例 308

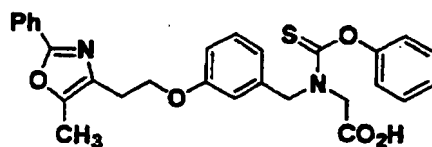
実施例307:  $[M+H]^+ = 553.2$

実施例308:  $[M+H]^+ = 503.2$

## 【0306】

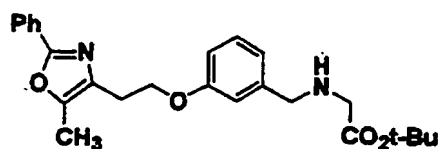
## 実施例309

## 【化296】



フェニルクロロチオノホルメート (11mg、0.063ミリモル) およびトリエチルアミン (6.5mg、0.063ミリモル) の混合物に、 $CH_2Cl_2$  (1mL) 中の式:

## 【化297】



のアミノ-*t*-ブチルエステル (20mg、0.053ミリモル) (実施例7/Bの記載に準じ製造) の溶液を加える。

## 【0307】

反応液をRTで15分間攪拌し、混合物を減圧濃縮して粗チオノカルバメート

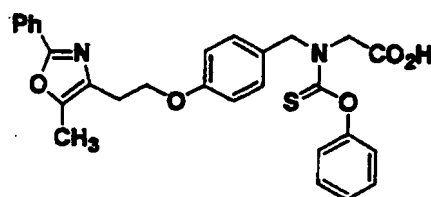
・ *t*-ブチルエステルを得る。この物質を水性LiOH (1.0M溶液、0.50mL) およびTHF (2mL) に溶解し、RTで5h撹拌する。溶液を減圧濃縮して、粗酸を油状物で得る。粗生成物を分取HPLCにて精製し、所望の標記生成物を得る (10mg、38%)。  $[M+H]^+ = 503.2$

## 【0308】

## 実施例310

実施例309の場合の記載と同様にして、1, 4シリーズの対応するチオカルバメートを製造する。

## 【化298】

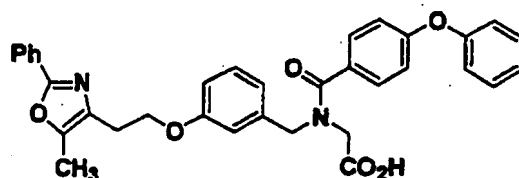


$$[M+H]^+ = 503.2$$

## 【0309】

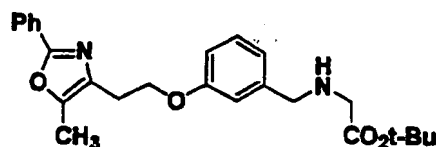
## 実施例311

## 【化299】



CH<sub>3</sub>CN (20mL) 中の式:

## 【化300】



のアミン-*t*-ブチルエステル (306mg、0.73ミリモル) (実施例7/Bの記載に準じ製造) および *p*-フェノキシ安息香酸 (220mg、1.02ミ

リモル、1.4当量)の混合物に、BOP試薬(37.2mg、0.84ミリモル、1.15当量)を一度に加えた後、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.5mL、2.9ミリモル、3.9当量)を滴下する。

### 【0310】

反応液をRTで一夜攪拌した後、揮発分を減圧除去する。残渣をEtOAcに溶解し、水性1N-HClで洗う。水性層をEtOAc(2回)で抽出し、コンバインした有機抽出物を $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ および塩水で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、減圧濃縮して所望生成物を得る。得られる粗アミドエステルを、それ以上精製せずに次工程に用いる。

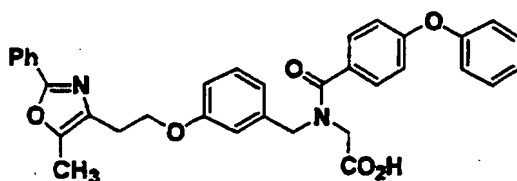
### 【0311】

粗アミドエステル/40%TFA- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25mL)の溶液を、RTで5h攪拌する。揮発分を減圧除去し、粗酸を分取HPLC[YMC S5 ODS 30mm×250mm逆相カラム;流速=25mL/分;A/B(70:30)~100%Bの30分連続勾配、ここで、溶剤A= $\text{H}_2\text{O}$ /MeOH/TFA(90:10:0.1)、溶剤B=MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /TFA(90:10:0.1)]で精製して、標記化合物(238mg、2ステップにわたり収率58%)を白色固体で得る。分析逆相HPLC:保持時間=7.53分。(連続勾配溶剤システム:50%A/50%B~0%A/100%B(A=90% $\text{H}_2\text{O}$ /10%MeOH/0.2% $\text{H}_3\text{PO}_4$ ;B=90%MeOH/10% $\text{H}_2\text{O}$ /0.2% $\text{H}_3\text{PO}_4$ )8分;220nmで検出;YMC S3 ODS 4.6×50mmカラム)。 $[\text{M}+\text{H}]^+=563.3$

### 【0312】

#### 実施例311A

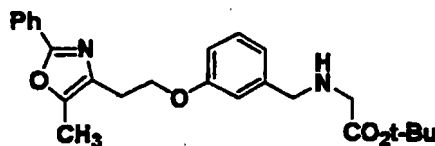
#### 【化301】



(他の合成手順)

THF/DMF (1 mL/0.05 mL) 中の式:

【化302】



の第二アミン・*t*-ブチルエステル (35 mg、0.083 ミリモル) (実施例 7/B の記載に準じ製造)、4-フェノキシ安息香酸 (30 mg、0.14 ミリモル) および HOAT (30 mg、0.22 ミリモル) の溶液に、EDCI (20 mg、0.10 ミリモル) を加え、混合物を RT で一夜撹拌する。

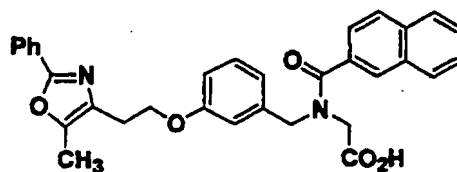
【0313】

反応液を EtOAc で希釈し、水性 1N-HCl、H<sub>2</sub>O、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> および塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。粗アミド-*t*-ブチルエステルを、TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1 溶液、5 mL) に溶解する。得られるピンク色溶液を一夜撹拌し、減圧濃縮して粗酸-アミドを暗褐色油状物で得る。粗生成物を分取 HPLC [YMC S5 ODS 20×100 mm カラム、A/B (60:40) ~ 100% B の 10 分連続勾配、ここで、溶剤 A = H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤 B = MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1) ; 流速 = 20 mL/分] で精製して、標記化合物 (32 mg、69%) を得る。[M+H]<sup>+</sup> = 563.3

【0314】

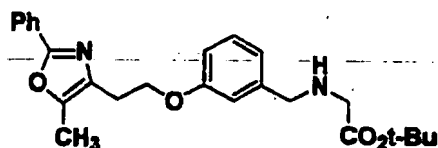
実施例 312

【化303】



1) THF (0.5 mL) 中の式:

【化304】



の第二アミン-*t*-ブチルエステル (25 mg、0.06ミリモル) (実施例7 / Bの記載に準じ製造) の溶液に、2-ナフタレンカルボン酸 (25 mg、0.15ミリモル、2.5当量) を加える。

2) HOAT (48 mg、0.35ミリモル、5.8当量) を加える。

【0315】

3) DMF (50  $\mu$ L) を加える。

4) EDCI (20 mg、0.1ミリモル、1.8当量) を加える。

5) 反応容器をRTで24 h振とうする。

6) 反応液をMeOH (2 mL) で希釈し、濾過する。

7) アミド-*t*-ブチルエステルを分取HPLC [YMC S5 ODS 20  $\times$  100 mmカラム; 流速=25 mL/分; A/B (70:30) ~100% Bの10分連続勾配、ここで、溶剤A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製する。

【0316】

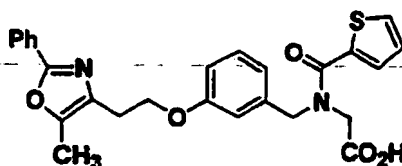
8) 精製したアミド-エステル含有の画分を、TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1 溶液、0.5 mL) の溶液で一夜処理する。反応液を減圧濃縮して (Speed Vac)、標記化合物 (8 mg、25%) を得る。逆相分析HPLCにより、生成物純度>88%が認められ; LC/MS (エレクトロスプレー検出) により、標記化合物の正確な分子イオン ( $[M+H]^+ = 521.2$ ) を得る。

【0317】

実施例313

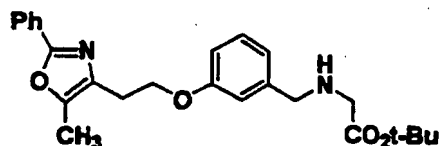
【化305】





式：

【化306】



のアミノエステル（20 mg、0.0474ミリモル）（実施例7／Bの記載に準じ製造）、チオフエン-2-カルボン酸（9.1 mg、0.71ミリモル）、EDCI（26 mg、1.4ミリモル）およびDMAP（触媒量）の混合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（2 mL）に溶解し、RTで一夜撹拌する。

【0318】

反応溶液を水性1N-HCl（2 mL）および飽和水性NaHCO<sub>3</sub>（2 mL）で連続的に洗う。次いで有機相に、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.5 gおよびWA21 Jアミン-結合樹脂（Supelco）0.2 gを加える。混合物を0.5 h振とうし、■体を濾去する。濾液にTFA（2.0 mL）を加え、溶液をRTで一夜振とうする。反応溶液をSpeed Vacで減圧濃縮して、標記化合物を黄色油状物で得る。

【0319】

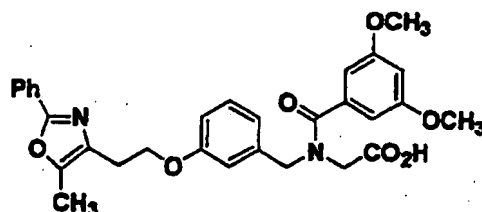
逆相分析HPLC [YMC S5 ODS 4.6×33 mmカラム、100% A～100% Bの2分連続勾配、流速=5 mL/分、溶剤A=10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、溶剤B=90% MeOH/10% H<sub>2</sub>O/0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>]により、生成物純度92.7%が認められる。さらにLC/MS（エレクトロスプレー）により、所望標記化合物の正確な分子イオン [(M+H)<sup>+</sup> = 477.2] を得る。

【0320】

## 実施例314

以下の合成によって、アミド-酸生成物に対しアミン-結合樹脂を用いる他の精製プロトコル (protocol) を例示する。

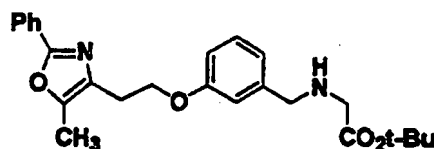
## 【化307】



## 【0321】

無水 $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL) 中の式：

## 【化308】



のアミノ-エステル (20 mg、0.0474ミリモル) (実施例7/Bの記載に準じ製造) および3, 5-ジメトキシ安息香酸 (13 mg、0.071ミリモル) の混合物に、BOP試薬 (31 mg、0.071ミリモル) /  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL) の溶液、次いでDIEA (41  $\mu\text{L}$ 、0.23ミリモル) /  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL) の溶液を加える。反応液をRTで一夜振とうする。揮発分をSpeed Vacで減圧除去し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) を加える。

## 【0322】

溶液を水性1N-HCl (2 mL) および飽和水性 $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) で連続的に洗う。有機相に0.5 gの無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  および0.2 gのWA21 Jアミン-結合樹脂 (Supelco) を加える。混合物を0.5 h振とうし、■体を濾去する。濾液にTFA (2 mL) を加え、溶液をRTで一夜振とうする。

## 【0323】

反応溶液をSpeed Vacで16 h減圧濃縮して、最終生成物を黄色ゴム状物で

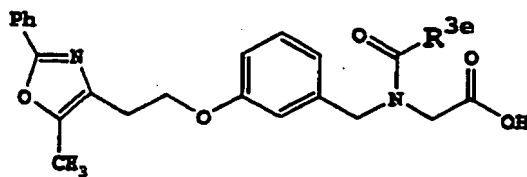
得る。逆相分析HPLC [YMC S5 ODS 4.6×33mmカラム、10% A～100% Bの2分連続勾配、流速=5mL/分、溶剤A=10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、溶剤B=90% MeOH/10% H<sub>2</sub>O/0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>]により、生成物純度90%が認められる。さらにLC/MS (エレクトロスプレー)により、標記化合物の正確な分子イオン [(M+H)<sup>+</sup> = 531.3]を得る。

# 【0324】

実施例315～391

上述の手順の1つを用い、下記の式および実施例 (Example) No. の本発明化合物を製造する。

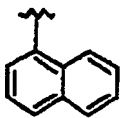
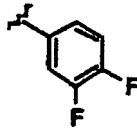
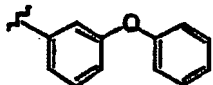
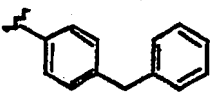
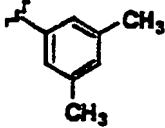



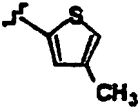
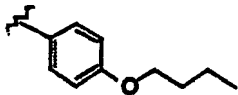
# 【化309】



(アミド-酸)

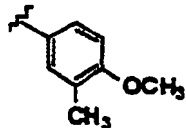
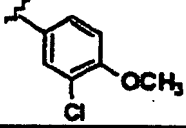
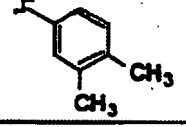
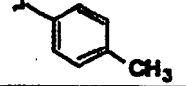
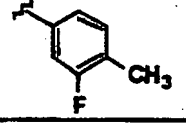
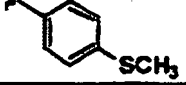
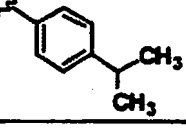
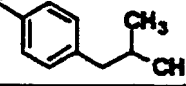
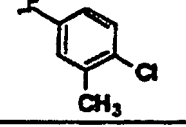
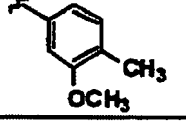
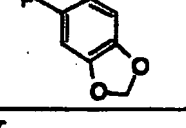
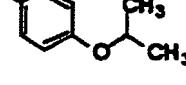
# 【0325】

# 【化310】


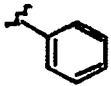
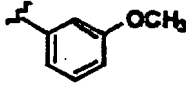
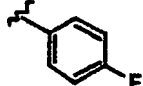
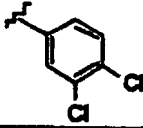
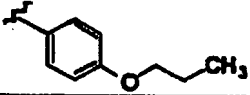
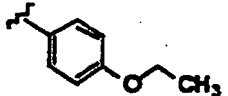
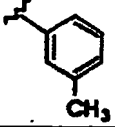
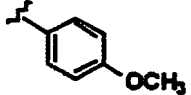
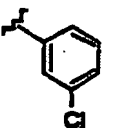
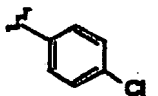
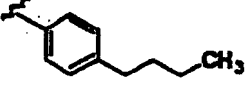
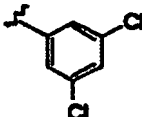
Example No.	R <sup>3a</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
315		521.2
316		507.3
317		563.1
318		561.2
319		499.3
320		559.2
321		491.1
322		522.2
323		491.2
324		543.3

【0326】

【化311】

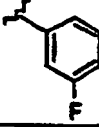
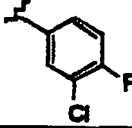
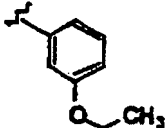

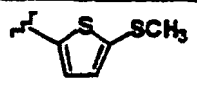
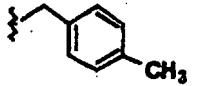
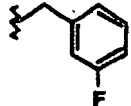
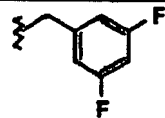
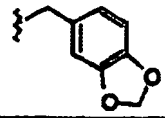
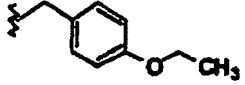
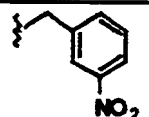
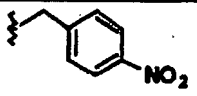
Example No.	R <sup>3a</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
325		515.3
326		535.3
327		499.3
328		485.3
329		503.3
330		517.3
331		513.3
332		527.3
333		519.3
334		515.3
335		515.3
336		529.3

【化312】

Example No.	R <sup>3a</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
337		477.2
338		471.2
339		501.3
340		489.2
341		539.2
342		529.3
343		515.3
344		485.3
345		501.3
346		505.2
347		505.2
348		527.3
349		539.2

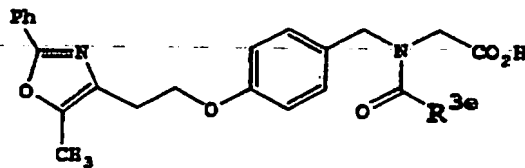
【0328】

## 【化313】

Example No.	R <sup>3a</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
350		489.3
351		523.2
352		515.3
353		511.2
354		523.1
355		499.2
356		503.2
357		521.2
358		529.2
359		529.2
360		530.2
361		530.2

【0329】

【化314】



(アミド-酸)

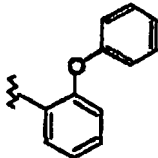
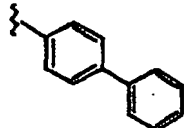
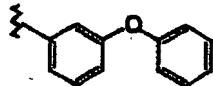
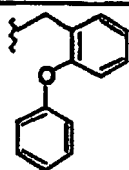
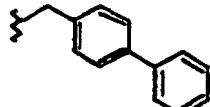
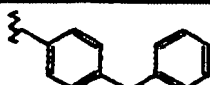
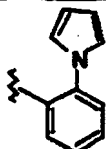
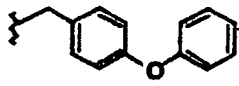
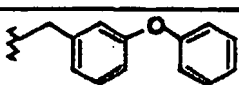
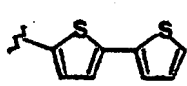
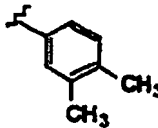
【化315】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
362		499.2
363		547.2
364		563.2
365		561.1
366		595.1
367		593.1
368		595.1
369		597.1

【0330】

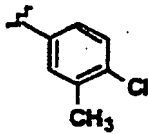
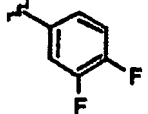
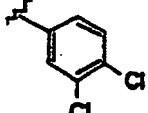
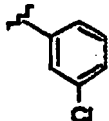
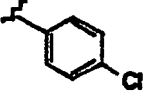
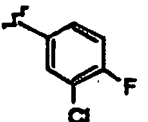
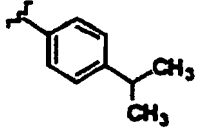
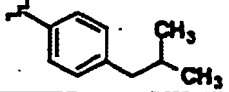
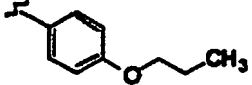
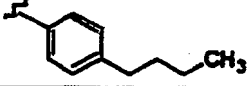
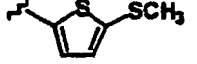


【化316】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
370		563.1
371		547.2
372		563.1
373		577.2
374		561.2
375		561.2
376		536.2
377		577.2
378		577.2
379		615.3
380		499.3

【0331】

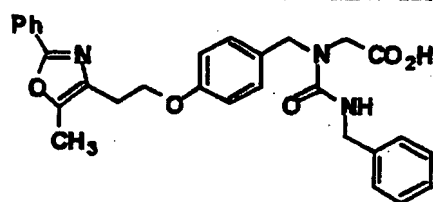
【化317】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
381		519.3
382		507.3
383		539.2
384		505.2
385		505.2
386		522.7
387		513.3
388		527.3
389		529.3
390		527.3
391		523.1

【0332】

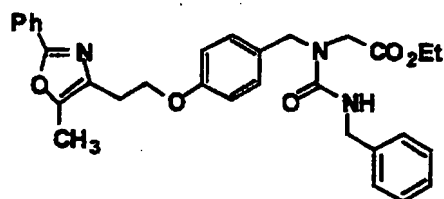
実施例392

## 【化318】

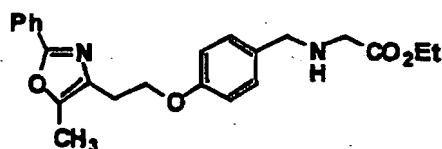


A.

## 【化319】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中の式:

## 【化320】



のアミン (47 mg、0.12 ミリモル) (実施例 3/A の記載に準じ製造) の溶液に、iPr<sub>2</sub>NEt (0.1 mL、0.57 ミリモル) および DMAP (14 mg、0.12 ミリモル) を加えた後、ベンジルイソシアネート (24 mg、0.18 ミリモル) を加える。

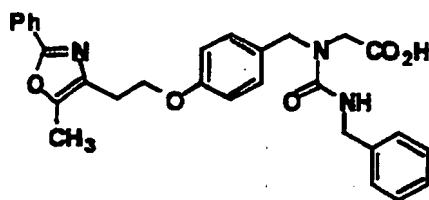
## 【0333】

反応液を 14 h 攪拌し、次いで CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) で溶離する、SCX カートリッジ [3 g の SCX カートリッジを予め、MeOH (10 mL) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) で連続して洗っておく] に通す。濾液を減圧濃縮して、上記 A の粗尿素化合物 (53 mg、84%) を得、これは十分に純粋で、それ以上精製することなく次工程に使用することができる。

## 【0334】

B.

## 【化321】

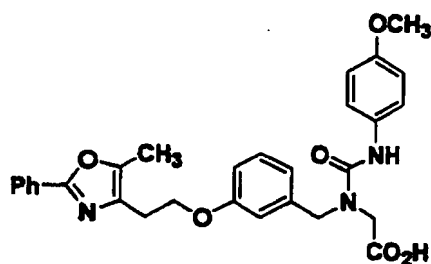


THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3:1:1、5mL) 中の上記A粗尿素-エチルエステル (53mg) およびLiOH・H<sub>2</sub>O (12mg) の溶液を、RTで2時間攪拌する。溶液を水性1M-HClでpH3に酸性化し、減圧濃縮し、分取HPLC [YMC S5 ODS 20mm×100mmカラムを使用; 70%A/30%B~100%Bの10分連続勾配、流速=20mL/分、ここで、A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (12mg、24%) をオフホワイト固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 500.2

## 【0335】

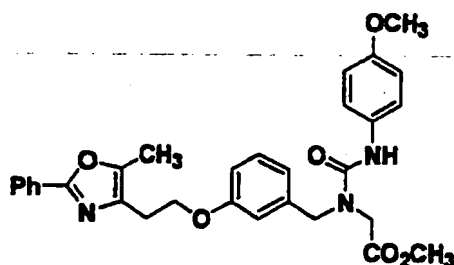
実施例393

## 【化322】



A.

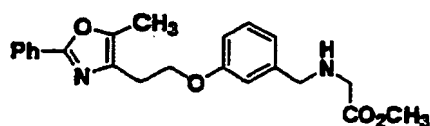
## 【化323】



【0336】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中の式：

【化324】

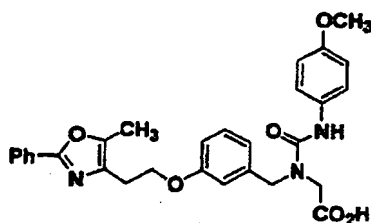


のアミン (0.25 g、0.66 ミリモル) (実施例6の記載に準じ製造) の溶液に、4-メトキシフェニルイソシアネート (0.20 g、1.32 ミリモル) を一度に加え、得られる溶液をRTで1 h 攪拌する。次いで反応混合物を減圧濃縮して油状物を得、これをクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; 1: 5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) に付して、標記化合物 (0.34 g、97%) を無色油状物で得る。

【0337】

B.

【化325】



H<sub>2</sub>O / THF (40 : 60 溶液、5 mL) 中の上記A化合物 (0.14 g、0.26 ミリモル) およびLiOH (0.1 g、4.3 ミリモル) の溶液を、25℃で12 h 攪拌する。反応混合物をHOAcで酸性化し、EtOAcで抽出する (2■)。

## 【0338】

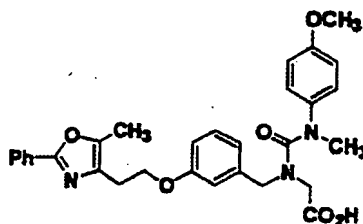
コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して標記化合物 (0.12 g、90%) を無色油状物で得る。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.94 (m、2H)、7.45 (m、3H)、7.23 (m、3H)、6.80 (m、2H)、6.80 (m、3H)、4.58 (s、2H)、4.23 (t、 $J=7.9\text{Hz}$ 、2H)、3.81 (s、2H)、3.73 (s、3H)、2.98 (t、 $J=7.9\text{Hz}$ 、2H)、2.36 (s、3H)

## 【0339】

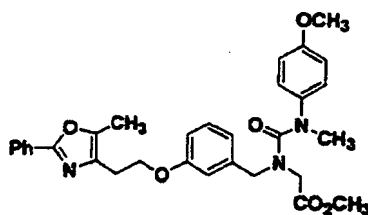
実施例394

【化326】



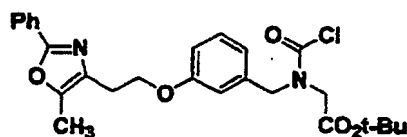
A.

【化327】



5 mLのアセトン中の前記式：

【化328】

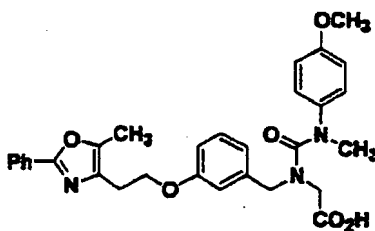


のカルバモイルクロリド（実施例139/A化合物；0.15g、0.34ミリモル）、N-メチル-p-アニシジン（0.14g、1.0ミリモル）および $K_2CO_3$ （0.15g、1.1ミリモル）の溶液を、25℃で12h撹拌する。反応混合物を減圧濃縮して油状残渣を得、これをクロマトグラフィー（ $SiO_2$ ；1.5%MeOH/ $CH_2Cl_2$ ）に付して、標記化合物（0.12g、65%）を無色油状物で得る。

【0340】

B.

【化329】



$H_2O$ / $THF$ （40：60溶液、5mL）中の上記A化合物（0.12g、0.22ミリモル）および $LiOH$ （0.050g、2.1ミリモル）の溶液を、RTで12h撹拌する。反応混合物を減圧濃縮して、油状残渣を得、これを分取HPLC [YMC S5 ODS30×250mmカラム；流速=25mL/分、A/B（50：50）～100%Bの30分連続勾配、溶剤A= $H_2O$ /MeOH/TFA（90：10：0.1）、溶剤B=MeOH/ $H_2O$ /TFA（90：10：0.1）]で精製して、標記化合物（59mg、50%）を無色油状物で得る。 $[M+H]^+ = 530.3$

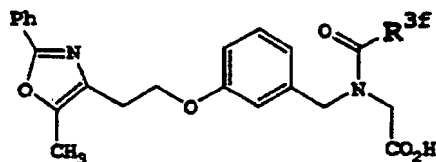
NMR ( $CDCl_3$ ) : 7.99 (d、6.2Hz、2H)、7.45 (m、3H)、7.24 (m、3H)、6.82 (d、6.2Hz、2H)、6.79 (m、1H)、6.63 (m、1H)、6.55 (s、1H)、4.24 (s、2H)、4.16 (t、7.8Hz、2H)、3.72 (s、3H)、3.59 (s、2H)、3.16 (s、2H)、3.02 (t、7.8Hz、2H)、2.40 (s、3H)

【0341】

## 実施例395～410

上述の手順の1つを用い、下記の式および実施例 (Example) No. で示される類縁体を合成する。

【化330】



(尿素-酸)

【0342】

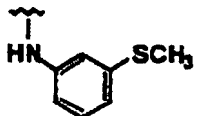
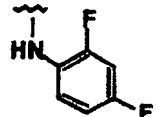
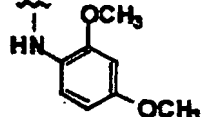
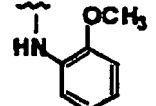
【化331】

Example No.	R <sup>3c</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
395		562.3
396		546.3
397		554.2

【0343】

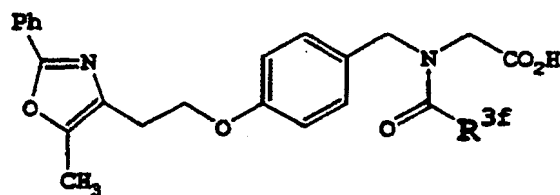
【化332】



Example No.	$R^{3f}$	$[M+H]^+$
398		532.3
399		522.3
400		546.3
401		516.3

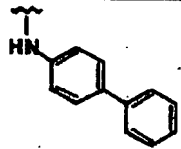
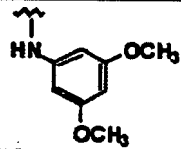
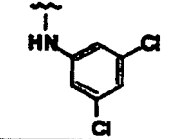
【0344】

【化333】



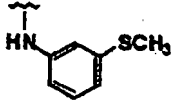
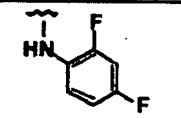
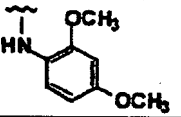
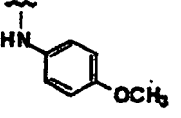
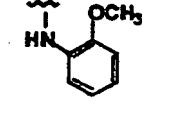
(尿素-酸)

【化334】

Example No...	R <sup>32</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
402		562.3
403		546.3
404		554.2

【0345】

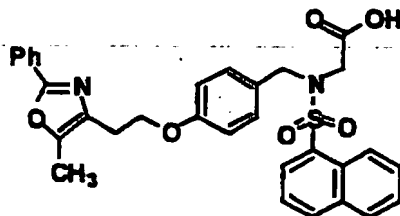
【化335】

Example No.	R <sup>32</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
405		532.3
406		522.3
407		546.3
408		516.3
409		516.3

【0346】

実施例410

【化336】

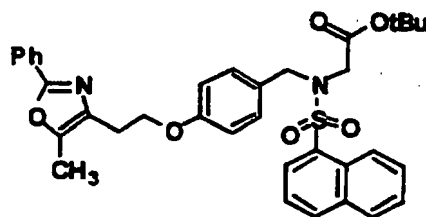


以下に示す手順を用い、溶液相ライブラリー・ランの一部として、標記化合物を製造する。

【0347】

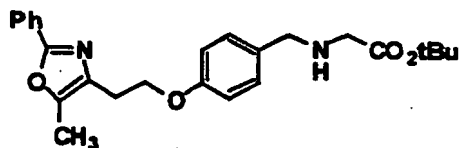
A.

【化337】



ピリジン (2 mL) 中の 1-ナフチルスルホニルクロリド (26.8 mg、0.12 ミリモル) および DMAP (2 mg、0.016 ミリモル) の混合物に、ピリジン (0.6 mL) 中の式：

【化338】



のアミノ-*t*-ブチルエステル (20 mg、0.05 ミリモル) (実施例 8 の記載に準じ製造) の溶液を加える。反応液を RT で 20 h 攪拌する。混合物に、樹脂-結合アミン (WA 21 J、Supelco; 5.8 ミリモル/g 添加、150 mg) を加える。

【0348】

反応液をさらに 4 h 攪拌する。樹脂を濾去し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を

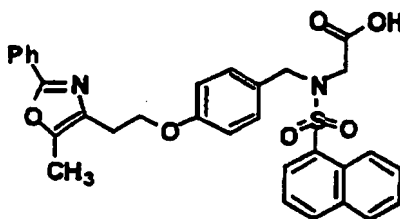
得、これを下記概要の手順で、クロマトグラフィー（C U S I L 1 2 M 6 カラム；United technology；6 m L カラム中 2 g の収着剤）に付す。

- 1) カラムをヘキサン（20 mL）で状態調整する。
- 2) 残渣を最小容量の E t O A c に溶解し、シリカゲルカラムに加える。
- 3) カートリッジを h e x / E t O A c （3：1）、h e x / E t O A c （1：1）で溶離する。所望画分（T L C で同定）を集め、濃縮して標記化合物を粘稠油状物で得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0349】

B.

【化339】



上記A化合物／CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の溶液に、Et<sub>3</sub>N（1M-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液、0.3 mL）およびTMSI（1M-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液、0.3 mL）を連続して加える。反応混合物をRTで12 h 攪拌し、次いで減圧濃縮して粗生成物を得る。

【0350】

生成物を、CHQAX12M6カラム（United technology；6 mL カラム中 2 g の収着剤）を用いる■相抽出により、下記概要の手順で精製する。

- 1) カラムをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（25 mL）で状態調整する
- 2) 残渣を最小容量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、SAXカラムに加える
- 3) カートリッジをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（25 mL）、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH（5 % MeOH、15 mL）、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH（50 % MeOH、15 mL）、MeOH（20 mL）で連続して洗う
- 4) 生成物を1 % TFA / MeOHの溶液（20 mL）で溶離する

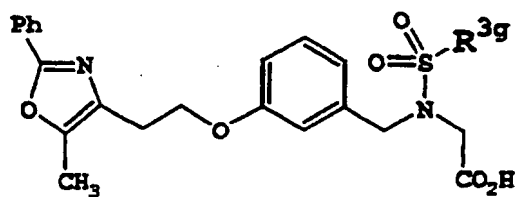
【0351】





類縁体を合成する。

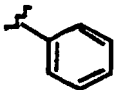
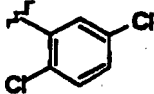
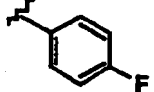
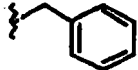
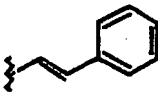

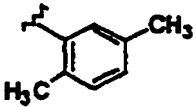
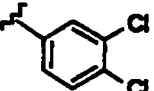
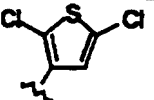
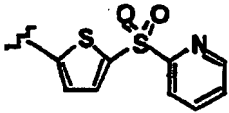
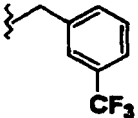
【化344】



(スルホンアミド-酸)

【0357】

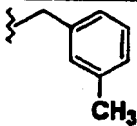
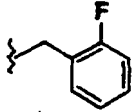
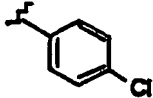
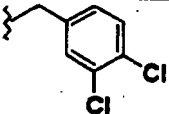
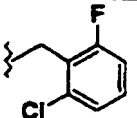
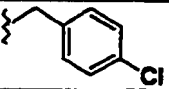
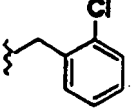
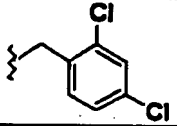
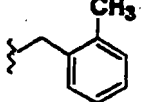
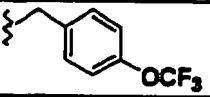
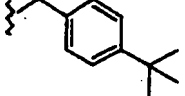
【化345】

Example No.	R <sup>39</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
412		507.3
413		575.2
414		525.2
415		521.2
416		533.2
417		513.2
418		535.3
419		575.2
420		581.1
421		590.3
422		589.2

【0358】

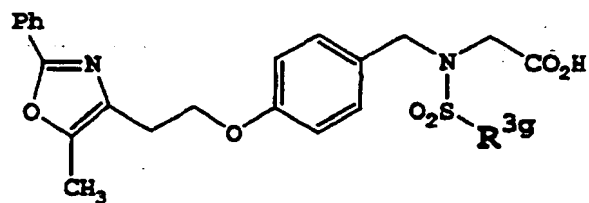
【化346】



Example No.	R <sup>3g</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
423		535.3
424		539.1
425		541.2
426		589.0
427		573.2
428		555.2
429		555.3
430		589.2
431		535.3
432		605.3
433		577.4

【0359】

【化347】



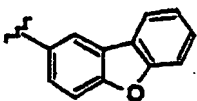
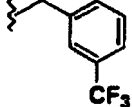
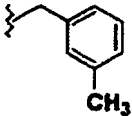
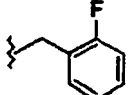
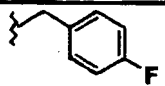
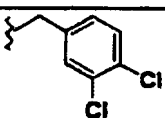
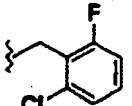
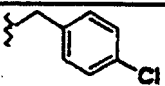
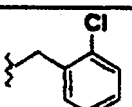
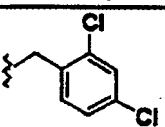
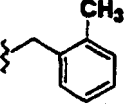
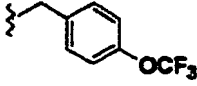
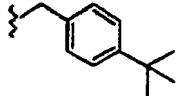
(スルホンアミド-酸)

【化348】

Example No.	R <sup>3g</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
434		549.4
435		557.3
436		506.3
437		549.3
438		541.2
439		521.3
440		533.3
441		535.4
442		575.3
443		678.3

【0360】

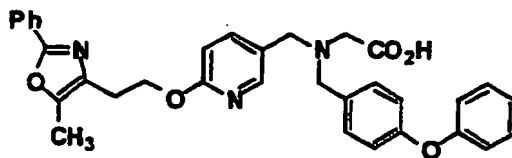
【化349】

Example No.	R <sup>39</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
444		597.4
445		589.2
446		535.3
447		539.1
448		539.1
449		589.0
450		573.2
451		555.2
452		555.3
453		589.2
454		535.3
455		605.3
456		577.4

## 【0361】

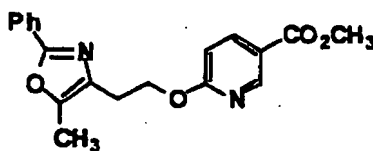
実施例457

## 【化350】



A.

## 【化351】

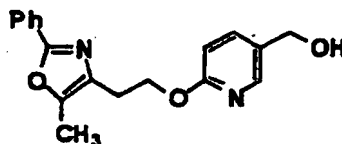


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中のメチル・2-ヒドロキシピリジン-5-カルボキシレート (0.2 g、1.3 ミリモル)、2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エタノール (0.32 g、1.56 ミリモル) および Ph<sub>3</sub>P (0.38 g、1.56 ミリモル) の0℃溶液に、DEAD (0.2 mL、1.95 ミリモル) を滴下し、反応液を25℃で12 h 攪拌する。溶液を減圧濃縮し、SiO<sub>2</sub> にてクロマトグラフィー (hex/EtOAc=4:1) に付して、標記化合物 (0.28 g、63%) を油状物で得る。

## 【0362】

B.

## 【化352】



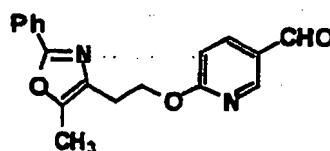
THF (10 mL) 中の上記A化合物 (0.28 g、0.82 ミリモル) の-78℃溶液に、DIBALH (1M-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液、2.0 mL、1.95

ミリモル)を加え、反応液を $-78^{\circ}\text{C}$ で4 h 攪拌する。反応液のアリコートのTLCにより、対応するアルデヒドおよびアルコール両方の存在が認められる。反応液を $25^{\circ}\text{C}$ に加温し、RTで1 h 攪拌した後、TLCによるとアルコールのみが見られる。水で反応を抑え、EtOAcで希釈する。有機層を塩水で洗い、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、減圧濃縮して、標記化合物を油状物で得る。この粗物質をそれ以上精製せずに、次反応に用いる。

【0363】

C.

【化353】

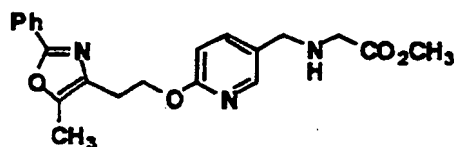


$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) 中の塩化オキサリル (0.22 mL、2.6 ミリモル) および DMSO (0.37 mL、5.2 ミリモル) の $-78^{\circ}\text{C}$ 溶液に、上記 B 化合物 (5 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 0.42 g の粗物質) の溶液を滴下する。反応混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で2 h 攪拌し、次いで  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 mL) を滴下する。反応混合物をさらに $-78^{\circ}\text{C}$ で0.5 h 攪拌し、次いで $25^{\circ}\text{C}$ までゆっくりと加温する。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水性  $\text{NaHCO}_3$  および塩水で連続して洗う。有機層を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、次いで減圧濃縮して、標記化合物 (0.40 g、95%) を油状物で得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0364】

D.

【化354】

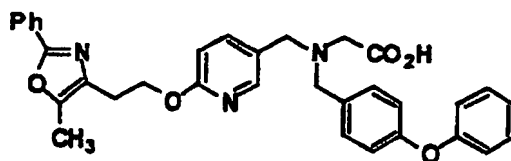


上記C化合物 (<0.82ミリモル)、グリシン・メチルエステル塩酸塩 (0.5g、4.0ミリモル)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0.85g、4.0ミリモル) およびDCE (10mL) の混合物を、25℃で12h撹拌する。次いで反応混合物をEtOAc (50mL) で希釈し、水性 $\text{NaHCO}_3$  および塩水で連続して洗う。有機層を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、次いで減圧濃縮して、標記化合物 (0.31g、82%) を油状物で得 (分析逆相HPLCにより、純度>95%)、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0365】

E.

【化355】



DCE (10mL) 中の上記D化合物 (0.050g、0.13ミリモル)、4-フェノキシベンズアルデヒド (0.048g、0.26ミリモル)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0.082g、0.39ミリモル) の混合物を、25℃で12h撹拌する。反応混合物をEtOAc (50mL) で希釈し、水性 $\text{NaHCO}_3$  および塩水で連続して洗う。有機層を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、次いで減圧濃縮して、ターシャリアミノメチルエステルを油状残渣で得る。

【0366】

この残渣に、 $\text{LiOH}$  (0.050g) および $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  (60:40溶液、2mL) を加え、反応液をRTで12h撹拌する。分取HPLC [YMC S5 ODS30×250mmカラム; A/B (30:70) ~100%Bの30分連続勾配、流速=25mL/分、A= $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{CF}_3\text{COOH}$  (90:10:0.1)、B= $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}$  (90:10:0.1)] を行って、標記化合物 (0.021g、30%) をTFA塩で得る。

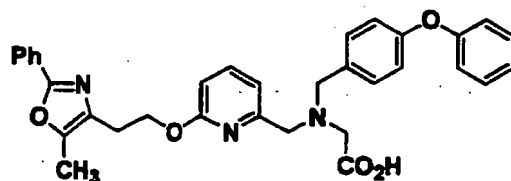
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.18 (s、1H)、7.94 (d、6.6Hz、2H)、7.86 (d、8.8Hz、1H)、7.45 (m、3H)、

7.34 (m, 3H)、7.14 (t, 7.4 Hz, 1H)、7.02-6.92 (m, 5H)、6.81 (t, 8.8 Hz, 1H)、4.51 (m, 6H)、3.59 (s, 2H)、3.06 (t, 6.2 Hz, 2H)

【0367】

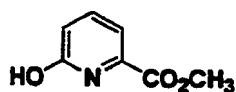
実施例458

【化356】



A.

【化357】

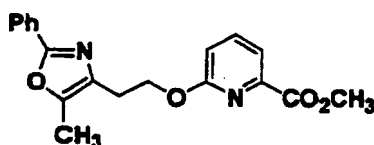


2-ヒドロキシピリジン-6-カルボン酸 (1.30 g、9.4ミリモル)、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.5 mL) および $\text{MeOH}$  (20 mL) の混合物を、12 h加熱還流する。この時点で分析HPLCにより、反応が終了する。反応混合物を減圧濃縮して明黄色油状物を得、これを $\text{EtOAc}$ で希釈し、水性 $\text{NaHCO}_3$ で洗う。有機相を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して、標記化合物を固体で得る (0.43 g、30%)。

【0368】

B.

【化358】



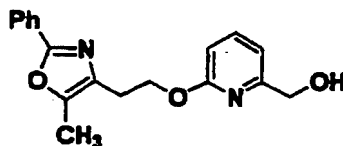
$\text{THF}$  (10 mL) 中の上記A化合物 (0.43 g、2.8ミリモル)、2-

(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エタノール (0.68 g、3.3ミリモル) および  $\text{Ph}_3\text{P}$  (1.0 g、4.07ミリモル) の溶液に、DEAD (0.66 mL、4.2ミリモル) を加え、反応液をRTで12 h 攪拌する。溶液を減圧濃縮し、残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; 20%アセトン/ヘキサン) に付して、標記化合物を油状物で得る (0.92 g、97%)。

【0369】

C.

【化359】

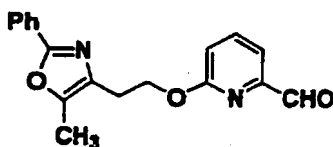


THF (50 mL) 中の上記B化合物 (0.92 g、2.7ミリモル) の溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ にて  $\text{LiAlH}_4$  (1.0M-THF溶液、5 mL) を滴下し、得られる反応液を2 hにわたり  $0^\circ\text{C}$ まで加温せしめる。次いで混合物に、2・3片の氷を入れて反応を抑える。反応混合物をEtOAc (200 mL) と塩水 (50 mL) 間に分配する。有機相を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して油状物 (0.92 g、95%) を得、これをそれ以上精製せずに次反応に用いる。

【0370】

D.

【化360】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) 中の塩化オキサリル (0.47 mL、5.4ミリモル) およびDMSO (0.36 mL、10.8ミリモル) の溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ にて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中の上記C化合物 (0.92 g、 $>2.7$ ミリモル) の溶液を滴下する。反応混合物を2 h 攪拌し、次いで  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 mL) を滴

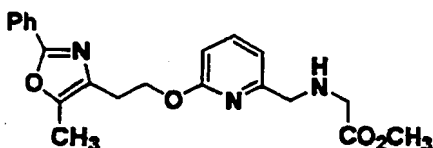


下する。反応混合物をさらに $-78^{\circ}\text{C}$ で0.5 h 攪拌し、次いでゆっくりと $25^{\circ}\text{C}$ まで加温する。次に反応混合物をEtOAc (200 mL) で希釈し、水性NaHCO<sub>3</sub> と塩水で連続して洗う。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>) し、次いで減圧濃縮して標記化合物(0.90 g、<sup>1</sup>H-NMR分析により純度>90%)を油状物で得る。この物資をそれ以上精製せずに次工程に用いる。

## 【0371】

E.

## 【化361】

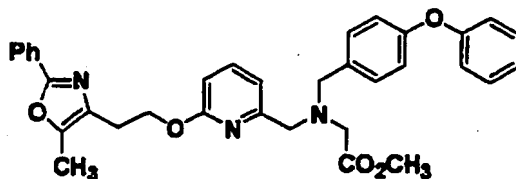


1, 2-ジクロロエタン(10 mL) 中の上記D化合物(0.90 g、2.7ミリモル)、グリシン・メチルエステル塩酸塩(1.7 g、13.5ミリモル)の溶液に、NaBH(OAc)<sub>3</sub>(1.7 g、8.1ミリモル)を一度に加える。得られる溶液を $25^{\circ}\text{C}$ で12 h 攪拌する。反応混合物を減圧濃縮して油状物を得、これをクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; 30%アセトン/ヘキサン)に付して、標記化合物(0.86 g、83%)を無色油状物で得る。

## 【0372】

F.

## 【化362】



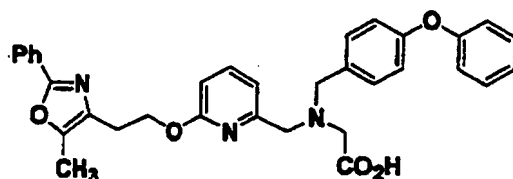
DCE(10 mL) 中の上記E化合物(0.040 g、0.1ミリモル)、4-フェノキシベンズアルデヒド(0.030 g、0.15ミリモル) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.060 g、0.3ミリモル)の溶液を、RTで12 h 攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、油状残渣をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; 30%アセトン/ヘキサン)に付して、標記化合物(0.010 g、25%)を無色油状物で得る。

30%アセトン／ヘキサン) に付して、アミノエステル標記化合物 (56 mg、>95%) を無色油状物で得る。

【0373】

G.

【化363】



H<sub>2</sub>O/THF (6:4溶液、2 mL) 中の上記F化合物 (56 mg、0.1 ミリモル) およびLiOH (0.050 g、0.21 ミリモル) の溶液を、RT で12 h 攪拌する。反応混合物を減圧濃縮して白色固体を得、これをMeOHに溶解し、分取HPLC [YMC S5 ODS 30×250 mmカラム; A/B (30:70) ~100% Bの30分連続勾配、流速=25 mL/分、A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製する。標記化合物 (41 mg、72%) をTFA塩で得る。

【0374】

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-D<sub>4</sub>) : 7.90 (m, 2H)、7.71 (t, 8.4 Hz、1H)、7.51 (d, 8.7 Hz、2H)、7.44 (m, 3H)、7.36 (t, 8.7 Hz、2H)、7.17 (t, 8.4 Hz、1H)、6.96 (m, 5H)、6.82 (d, 8.4 Hz、1H)、4.62 (t, 6.2 Hz、2H)、4.56 (s, 2H)、4.50 (s, 2H)、4.17 (s, 2H)、3.00 (t, 6.2 Hz、2H)、2.36 (s, 3H)

LC/MS (エレクトロスプレー) によるC<sub>34</sub> H<sub>31</sub> N<sub>3</sub> O<sub>5</sub> = 550.23 (M+H<sup>+</sup>)

【0375】

実施例459

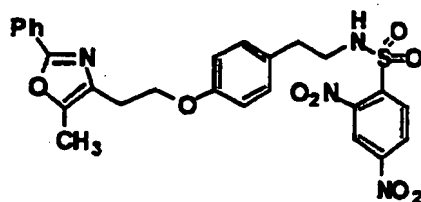


）およびTFA（8mL）の溶液を、RTで4.5h撹拌する。溶液を減圧濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 固体のパッドで濾過する。濾液を減圧濃縮して、対応する粗アミンを得る。該粗アミン/THF（11.9mL）の溶液に、ピリジン（0.383mL、4.74ミリモル）および2,4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリド（0.85g、3.19ミリモル）を加え、溶液をRTで15h撹拌する。

### 【0377】

この時点で幾らかの出発物質がなお残存しているので、さらに上記スルホニルクロリド（0.32g、1.2ミリモル）を加える。さらに4h後、HPLC分析により、全ての出発物質の消失が認められる。反応混合物をEt<sub>2</sub>Oで希釈し、1N水性HCl、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> および塩水で洗い、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、濾過し、減圧濃縮して式：

### 【化367】



の粗2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミドを得る。

### 【0378】

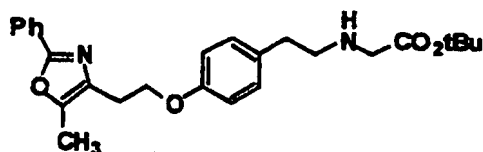
CH<sub>3</sub>CN（3mL）中の粗2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミドの溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（過剰）およびt-ブチルプロモアセテート（7.11ミリモル）を加える。反応液をRTで一夜撹拌する。HPLC分析により、生成物と出発物質の比が2/1であることがわかる。さらに反応混合物にDMF（3mL）、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> およびt-ブチルプロモアセテートを加える。反応は2hで終了する。反応混合物をEt<sub>2</sub>Oで希釈し、1N水性HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub> および塩水で洗い、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、減圧濃縮して粗t-ブチルエステルを得る。この粗物質をクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>；ヘキサン/EtOAc=9:1～2:1の段階的勾配）に付して、標記化合物（0.663g、全収率42%）を

得る。

【0379】

C.

【化368】

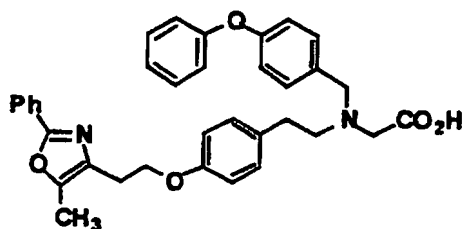


THF (2.5 mL) 中の上記B化合物 (0.663 g、0.995ミリモル) の溶液に、Et<sub>3</sub>N (0.208 mL、1.49ミリモル) およびメルカプト酢酸 (0.090 mL、1.29ミリモル) を加える。反応液をRTで一夜撹拌する。次いで反応混合物をEt<sub>2</sub>Oで希釈し、1N水性HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub> および塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 9 : 1 ~ 2 : 1 の段階的勾配) に付して、標記化合物 (0.265 g、61%) を得る。

【0380】

D.

【化369】



DCE (1 mL) 中の上記C化合物 (0.015 g、0.0344ミリモル) の溶液に、4-フェノキシベンズアルデヒド (0.103ミリモル) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.0365 g、0.172ミリモル) を加える。反応液をRTで15 h撹拌する。反応混合物を綿栓で濾過して、透明溶液を得、これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> および塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。

## 【0381】

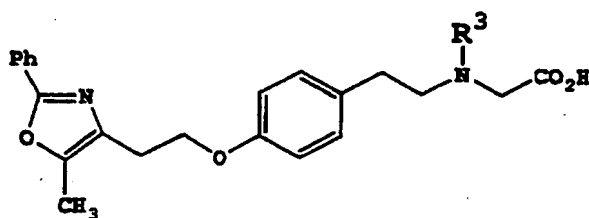
粗生成物を分取HPLC [YMC S5 ODS30×250mmカラム；流速＝25mL／分、20%B～100%Bの25分勾配、15分の100%B保持、保持時間＝29.1分] で精製して、t-ブチルエステルを得る。この物質の溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3mL) に溶解し、TFA (0.5mL) をゆっくり加える。反応液をRTで一夜攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、H<sub>2</sub>O、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> および塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して標記化合物 (0.012g、61%) を得る。LC/MSにより、正確な [M+H]<sup>+</sup> = 563.3を得る。

## 【0382】

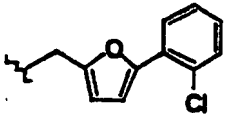
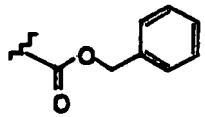
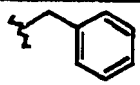
実施例459/C化合物と種々の芳香族アルデヒドを用い、実施例459/Dの記載と同じ還元性アミノ化操作によって、下記式および実施例 (Example) No. で示される他の類縁体を合成する。加えて、実施例136化合物の合成で前記した一般法を用いて、実施例461化合物などのカルバメート-酸も合成した。

## 【0383】

## 【化370】



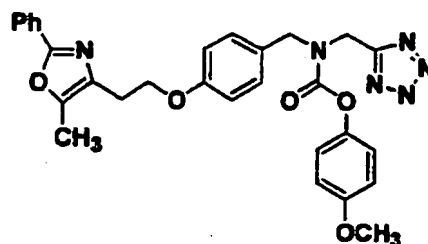
## 【化371】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
460		571.3
461		515.3
462		471.3

【0384】

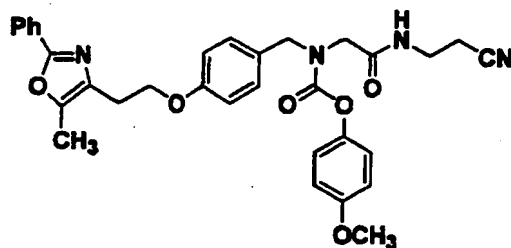
実施例463

【化372】



A.

【化373】



DMF (2.0 mL) 中の実施例230酸 (240 mg、0.47ミリモル) の溶液に、HOAT (68 mg、0.49ミリモル)、EDAC (94 mg、0.49ミリモル) および2-シアノエチルアミン (34 mg、0.49ミリモル) を加える。溶液をRTで18 h 攪拌し、次いでLC-MSによる反応液の分析から、なお出発物質の存在が認められる。

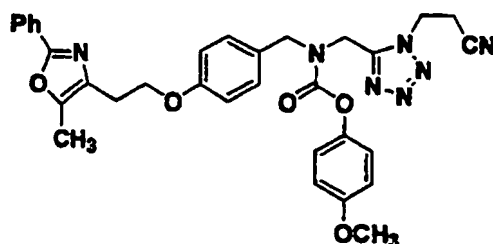
## 【0385】

別途2-シアノエチルアミン(34mg、0.49ミリモル)を加え、反応混合物をRTで48h撹拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)に溶解し、水(30mL×2)および塩水(30mL)で連続して洗う。有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮する。得られる白色残渣を最小量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)に溶解し、EtOAcを用心して加え沈殿を行って、アミド生成物の標記化合物(184mg、70%)を白色固体で得る。

## 【0386】

B.

## 【化374】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5mL)中の上記A化合物(180mg、0.32ミリモル)の0℃溶液に、Ph<sub>3</sub>P(83mg、0.32ミリモル)、DEAD(100μL、0.64ミリモル)およびTMSN<sub>3</sub>(85μL、0.64ミリモル)を連続して加える。

## 【0387】

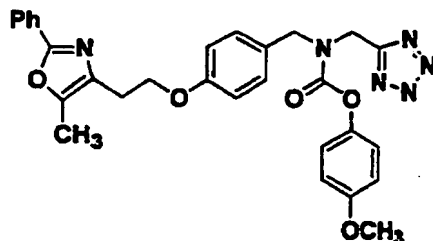
反応混合物をRTで24h撹拌する。LC-MS分析により、かなりの量の出発物質がなお残存しているのが認められる。次いで反応混合物を元の容量の2/3まで減圧濃縮し、さらにPh<sub>3</sub>P、DEADおよびTMSN<sub>3</sub>(各試薬共1当量)を加える。反応混合物をRTで24h撹拌し、次いでEtOAc(40mL)で希釈する。溶液を5%CAN水溶液(10mL)で処理し、15分間撹拌する。反応溶液を水(30mL)および塩水(30mL)で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; エーテル/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=3:7)に付して、標記化合物(100mg、53%)を白色固体で得る。



【0388】

C.

【化375】

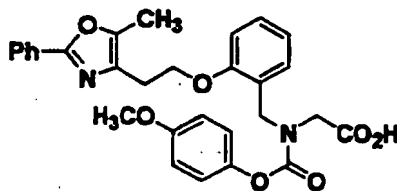


THF／1，4－ジオキサン（6：1、1.4 mL）中の上記B化合物（100 mg、0.17ミリモル）の溶液に、NaOH水溶液（1.0 M溶液、0.6 mL、3.5当量）を加える。混合物をRTで14 h攪拌し、次いで1.0 M－H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液でpH～2に酸性化する。EtOAc（30 mL）を加え、有機相を水（15 mL）および塩水（15 mL）で洗い、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>；4% MeOH／CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）に付して、標記テトラゾール（35 mg、38%）を白色泡状物で得る。LC／MS（エレクトロスプレー）により、正確な分子イオン：[M+H]<sup>+</sup> = 541.3を得る。

【0389】

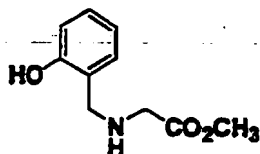
実施例464

【化376】



A.

【化377】

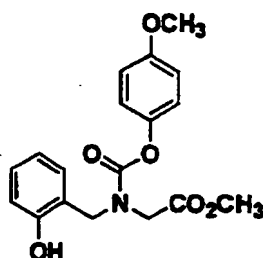


乾燥MeOH (5 mL) 中の2-ヒドロキシベンズアルデヒド (500 mg、4.09ミリモル)、グリシン・メチルエステル塩酸塩 (544 mg、4.09ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (495 mg、4.9ミリモル) の混合物を、RTで3 h 攪拌する。次いでNaBH<sub>4</sub> (155 mg、4.09ミリモル) を3回に分けて加える。反応液をさらにRTで30分間攪拌する。飽和水性Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mL) を加えて、残っているNaBH<sub>4</sub> を消失させ、次いで水性HCl (1 N 溶液、10 mL) を加える。水性相をEtOAc (20 mL×3) で洗い、次いで1 N 水性NaOHで注意深く<pH=7~8に塩基性化する。次に水性相をEtOAc (20 mL×3) で抽出する。オレンジー赤色溶液を減圧濃縮して、標記化合物を黄色粘稠油状物で得る。

【0390】

B.

【化378】

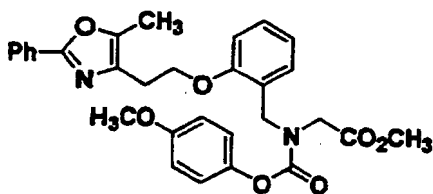


上記A化合物 (38 mg、0.195ミリモル)、4-メトキシフェニル・クロロホルメートおよびピリジン (39 mg、5ミリモル) を、0.1 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に5分間溶解する。次いで反応混合物を水性HCl (1 N 溶液、2 mL×2) で洗う。有機相を塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮し、クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; hex/EtOAc=7:3) に付して、標記化合物 (40 mg、59%) を淡黄色油状物で得る。

【0391】

C.

【化379】

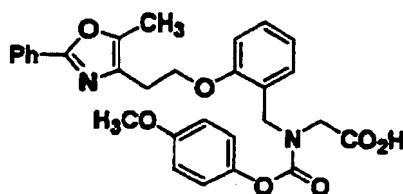


乾燥THF (3mL) 中の上記B化合物 (40mg、0.116ミリモル)、  
2-[2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル]-エタノール (M  
aybridge; 24mg、0.116ミリモル) およびPh<sub>3</sub>P (40mg、0.1  
51ミリモル) の溶液に、DEAD (26mg、0.151ミリモル) を滴下す  
る。溶液をRTで一夜撹拌する。オレンジ赤色溶液を減圧濃縮し、残渣を分取  
HPLC (50%A/50%B~100%Bの10分連続勾配、A=90%H<sub>2</sub>  
O/10%MeOH+0.1%TFA; B=90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O+0  
.1%TFA、YMC SH-343-5ODS20×100mm (5μm) カ  
ラム] で精製して。標記化合物 (30mg、47%) を黄色粘稠油状物で得る。

【0392】

D.

【化380】



上記C化合物をMeOH (3mL) およびH<sub>2</sub>O (0.3mL) に溶解する。この溶液に  
LiOH (3mg) を加え、反応液をRTで3h撹拌する。揮発分を減圧除去し、溶  
液を1N水性HClでpH=~3-4に酸性化する。水性層をEtOAc (10mL×  
3) で抽出する。

【0393】

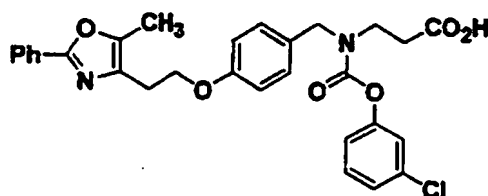
コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮して標記化合物を白色固体で得る (18 mg, 64%)。LC/MS (エレクトロスプレー) により、正確な分子イオン  $[(M+H)^+ = 516]$  を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ ) : 2.27–2.32 (m, 3H)、2.96–2.98 (m, 2H)、3.65–3.69 (d, 3H)、4.06–4.20 (m, 4H)、4.55–4.63 (d, 2H)、6.74–6.93 (m, 4H)、7.19–7.35 (m, 2H)、7.88–7.90 (m, 2H)

【0394】

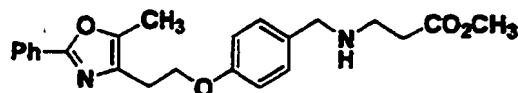
実施例 465

【化381】



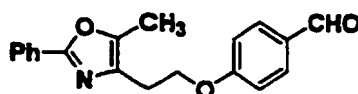
A.

【化382】



MeOH (1 mL) 中の  $\beta$ -アラニン・メチルエステル塩酸塩 (51 mg, 0.363 ミリモル)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (50  $\mu\text{L}$ , 0.363 ミリモル) および式:

【化383】



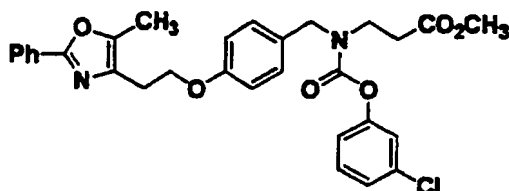
のアルデヒド (100 mg, 0.33 ミリモル) の混合物を、RTで3 h 攪拌する。次いで  $\text{NaBH}_4$  (14 mg, 0.363 ミリモル) を加え、反応液を RTで1 h 攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を飽和水性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  と EtOAc (共に 20 mL) 間に分配する。有機相を減圧濃縮して、標記A化合物を黄色油状物で得

、これをそれ以上精製せずに、次工程に用いる。

【0395】

B.

【化384】

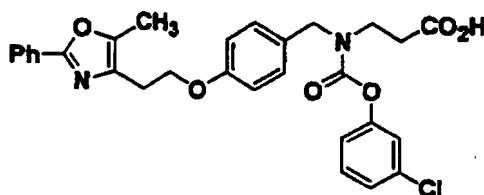


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中の上記A化合物 (20mg、0.050ミリモル) およびピリジン (0.50mL) の溶液に、3-クロロフェニル・クロロホルメート (14mg、0.070ミリモル) を加える。反応液をRTで2h攪拌し、次いで揮発分を減圧除去する。残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 20×75mm 逆相カラム; A/B (50:50) ~100%Bの連続勾配、ここで、A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、上記B化合物を得る。

【0396】

C.

【化385】

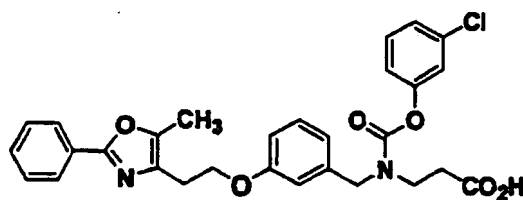


THF/H<sub>2</sub>O (4:1) 中の上記B化合物およびLiOH・H<sub>2</sub>O (5mg) の溶液を、RTで1h攪拌する。反応溶液を水性HClでpH3に酸性化し、次いでEtOAcで抽出する。コンバインした有機抽出物を減圧濃縮して、標記化合物 (5mg、18%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 535.2、537.2

【0397】

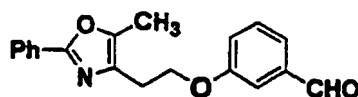
## 実施例 466

【化386】



式：

【化387】



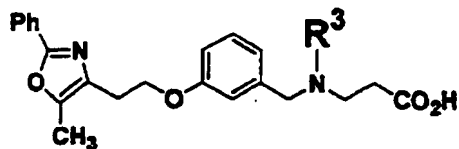
のアルデヒドを用いる以外は、実施例 465 と同様な操作を用いて、標記化合物を合成する。  $[M+H]^+ = 535.2$ 、 $537.2$

【0398】

上述の操作を用い、下記式および実施例 (Example) No. で示される化合物を製造する。

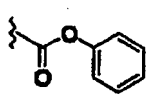
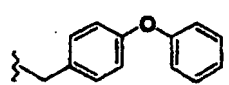
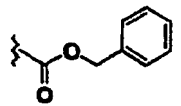
実施例 467 ~ 469

【化388】



【0399】

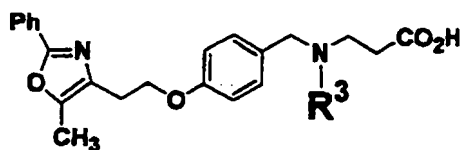
【化389】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
467		501.3
468		563.3
469		515.3

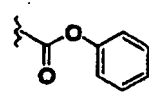
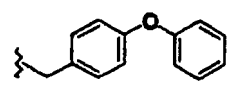
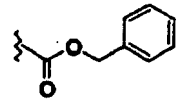
【0400】

実施例470～472

【化390】



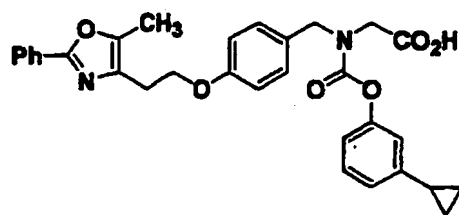
【化391】

Example No.	R <sup>3</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
470		501.3
471		563.3
472		515.3

【0401】

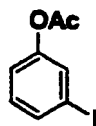
## 実施例 473

## 【化392】



A.

## 【化393】

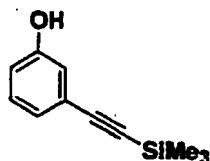


3-ヨードフェノール (2.0g、9.1ミリモル)、無水酢酸 (4.6g、45.5ミリモル) およびピリジン (3.6g、45.5ミリモル) の混合物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 中 3 h 攪拌する。得られる混合物を飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL $\times$ 3) で洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して上記A化合物 (2.30g、97%) を黄色油状物で得る。

## 【0402】

B.

## 【化394】



ジエチルアミン (10mL) 中の上記A化合物 (1.00g、4.0ミリモル)、トリメチルシリルアセチレン (780mg、8ミリモル)、 $\text{CuI}$  (15mg、0.08ミリモル) および  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}_2\text{Cl}_2$  (28mg、0.04ミリモル) の混合物を、RTで3 h 攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー (

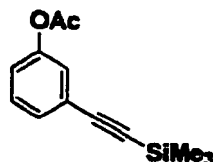


SiO<sub>2</sub>、ヘキサン/EtOAc=4:1) に付して、粗上記B化合物を得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0403】

C.

【化395】

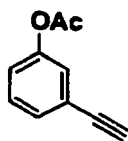


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中の粗上記B化合物の溶液に、ピリジン (3 mL、37 ミリモル) および無水酢酸 (4 mL、42 ミリモル) を加える。反応液をRTで2 h 攪拌し、次いで飽和水性NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 間に分配する。有機相をさらに飽和水性NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) およびH<sub>2</sub>O (100 mL) で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記C化合物を得、これをそれ以上精製せずに次工程を用いる。

【0404】

D.

【化396】

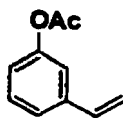


THF (10 mL) 中の粗上記C化合物およびBu<sub>4</sub>NF (1.1 g、12 ミリモル) の溶液を、RTで1.7 h 攪拌した後、全ての出発物質が消失する。反応溶液をH<sub>2</sub>Oで洗い、セライトを加え、揮発分を減圧除去する。■体をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、ヘキサン/EtOAc=9:1) に付して、上記D化合物 (400 mg、3 ステップにわたり63%) を得る。

【0405】

E.

## 【化397】

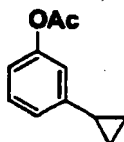


MeOH (20 mL) 中の上記D化合物 (400 mg、2.5ミリモル) およびPd / CaCO<sub>3</sub> / Pd触媒 (40 mg、Aldrich) の混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気下で30分間攪拌する。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、ヘキサン / EtOAc = 95 : 5) に付して、上記E化合物 (310 mg、77%) を無色油状物で得る。

## 【0406】

F.

## 【化398】

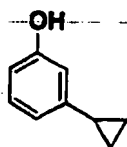


DCE (10 mL) 中の上記E化合物 (310 mg、1.9ミリモル) の0℃溶液に、ジエチル亜鉛 (491 μL、4.8ミリモル、Aldrich) およびICH<sub>2</sub>Cl (700 μL、9.6ミリモル) を連続して滴下する。反応混合物をRTに加温し、RTで3 h攪拌した後、飽和水性NH<sub>4</sub>ClとEtOAc (各50 mL) 間に分配する。有機相を飽和水性NH<sub>4</sub>ClおよびH<sub>2</sub>O (各50 mL) で洗い、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、ヘキサン / EtOAc = 9 : 1) に付して、上記F化合物 (230 mg、69%) を無色油状物で得る。

## 【0407】

G.

## 【化399】

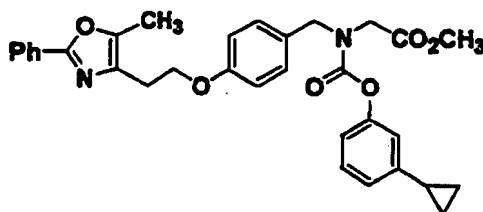


MeOH (5 mL) 中の上記F化合物 (100 mg、0.57 ミリモル) および  $K_2CO_3$  (157 mg、1.1 ミリモル) の混合物を、RT で一夜撹拌する (非反応)。水性 LiOH (1 M 溶液、1.1 mL、1.1 ミリモル) を加え、溶液を RT で一夜撹拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を水性 1 M-HCl と EtOAc 間に分配する。有機相を減圧濃縮し、残渣をクロマトグラフィー ( $SiO_2$  ; ヘキサン / EtOAc = 4 : 1) に付して、上記G化合物 (70 mg、92%) を黄色油状物で得る。

【0408】

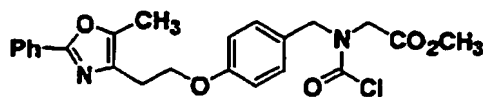
H.

【化400】



DMF (0.2 mL) 中の上記G化合物 (6 mg、0.045 ミリモル) の溶液に、カリウム・t-ブトキシド (5 mg、0.05 ミリモル) を加える。反応液を RT で2分間撹拌した後、式：

【化401】



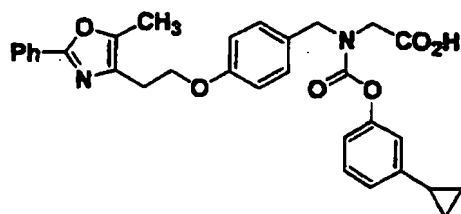
のカルバモイルクロリド (20 mg、0.045 ミリモル) を加え、反応液を RT で15分間撹拌する。次いで揮発分を減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー ( $SiO_2$  ; ヘキサン / EtOAc = 7 : 3) に付して、上記H化合物 (11 mg、4

5%)を黄色油状物で得る。

【0409】

I.

【化402】

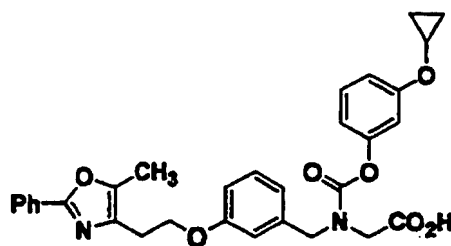


MeOH/H<sub>2</sub>O (9:1混合物、10mL) 中の上記H化合物およびLiOH・H<sub>2</sub>Oの溶液を、RTで一夜撹拌する。次いで溶液を水性HClでpH~3に酸性化し、EtOAcで抽出する。コンバインした有機抽出物を減圧濃縮し、分取HPLCで精製して、標記化合物(10.1mg、95%)をオフホワイト凍結乾燥物で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 527.3

【0410】

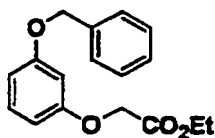
実施例474

【化403】



A.

【化404】



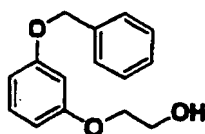
DMF (20mL) 中の3-ベンジルオキシベンズアルデヒド(2.00g、1.

0ミリモル)、エチル・プロモアセテート(1.67g、1.0ミリモル)および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.25g、1.0ミリモル)の混合物を、RTで8h撹拌する。反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$  (300mL)とEtOAc (100mL)間に分配する。水性層をEtOAc (100mL×2)で抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ ; hex/EtOAc=85:15)に付して、上記A化合物(3.48g、>100%)を無色油状物で得る。

【0411】

B.

【化405】

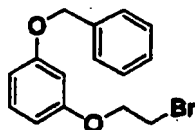


乾燥THF (50mL) 中の上記A化合物(3.4g、11.9ミリモル)の溶液にAr下、 $\text{LiAlH}_4$  (0.5M-THF溶液、36mL、17.8ミリモル)を滴下する。反応液をRTで1h撹拌する。飽和水性 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1mL)をゆっくり加えて、反応を抑える。揮発分を減圧除去し、残渣をEtOAc (100mL)と1M水性HCl間に分配する。有機層を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、減圧濃縮して上記B化合物(2.4g、98%)を白色固体で得る。

【0412】

C.

【化406】



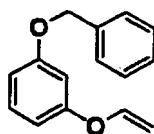
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の上記B化合物(2.4g、9.8ミリモル)および $\text{Ph}_3\text{P}$  (3.1g、14.7ミリモル)の溶液に、 $\text{CBr}_4$  (4.80g、14.7ミリモル)を

加える。反応液をRTで一夜攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; hex/EtOAc=95:5) に付して、上記C化合物 (2.8g、93%) を白色固体で得る。

【0413】

D.

【化407】

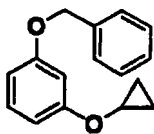


トルエン (20mL) 中の上記C化合物 (310mg、1.0ミリモル) およびカリウム・t-ブトキシド (113mg、2.0ミリモル) の混合物を、105℃で20分間加熱する。さらにKOtBu (56mg、1.0ミリモル) を加え、反応液をさらに105℃で10分間加熱する。混合物をRTに冷却し、 $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) とEtOAc (100mL) 間に分配する。有機相を $\text{H}_2\text{O}$  (100mL×2) で洗い、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮する。別途上記C化合物 (500mg、1.63ミリモル) とKOtBu (182mg、1.6ミリモル) を用いて、反応を繰返す。コンバインした粗反応生成物をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; ヘキサン) に付して、上記D化合物 (590mg、89%) を無色油状物で得る。

【0414】

E.

【化408】



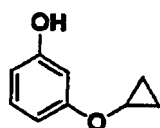
DCE (100mL) 中の上記D化合物 (1.4g、6.2ミリモル) の0℃溶液に、ジエチル亜鉛 (1.6mL、1.6ミリモル) を滴下した後、 $\text{ICH}_2\text{Cl}$  (5.46g、3.1ミリモル) を加える。反応混合物をRTに加温せしめ、RTで一夜攪

拌し、次いで1 M水性HClで洗う。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮する。粗残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; ヘキサン) に2 ■付して、■収した出発物質の上記D化合物 (250mg、18%) に加えて、上記E化合物 (510mg、30%) を得る。

【0415】

F.

【化409】

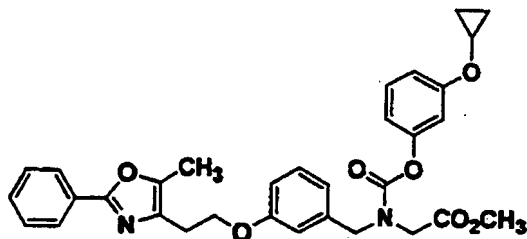


液体 $\text{NH}_3$  (30mL) 中の上記E化合物 (510mg、2.2ミリモル) の $-78^\circ\text{C}$ 溶液に、Na (500mg、22ミリモル) を加える。暗ブルー色溶液を $-78^\circ\text{C}$ で4 h攪拌し、次いでRTまで一夜加温せしめる。残った■体残渣を1 M水性HClとEtOAc (各50mL) 間に分配する。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; ヘキサン/EtOAc = 9 : 1) に付して、上記F化合物 (240mg、75%) を黄色油状物で得る。

【0416】

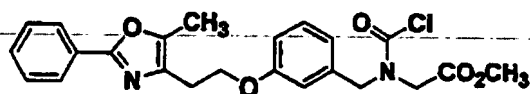
G.

【化410】



DMF (10mL) 中の上記F化合物 (150mg、1.0ミリモル) の溶液に、KOtBu (112mg、1.0ミリモル) と、DMF (0.5mL) 中の式：

【化411】

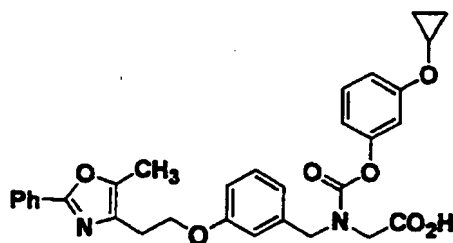


のカルバモイルクロリド（44 mg、1.0ミリモル）（実施例5および139の記載に準じ製造）の溶液を連続して加える。反応液をRTで15分間攪拌した後、分析HPLCによって全ての出発物質の消失が認められる。混合物をH<sub>2</sub>OとEtOAc（各100mL）間に分配する。有機相をH<sub>2</sub>O（100mL×2）で洗い、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）し、減圧濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>；ヘキサン／EtOAc=9：1）に付して、不純な上記G化合物を黄色油状物で得る。

【0 4 1 7】

H.

【化 4 1 2】

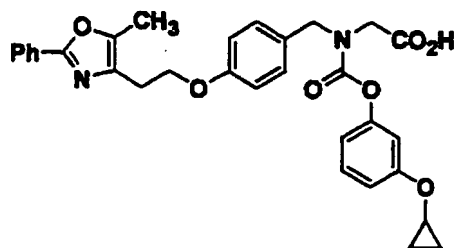


MeOH/H<sub>2</sub>O (10:1、10mL) 中の上記 G 化合物 (556mg、1.0 ミリモル) および LiOH・H<sub>2</sub>O (116mg、2.8 ミリモル) の溶液を、RT で 2 h 攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を水性 1 M-HCl で pH 2 に酸性化し、次いで EtOAc (40 mL×3) で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。粗生成物を分取 HPLC [YMC S5 ODS 50×250mm カラム; 流速=25 mL/分、B/A (70:30) ~ 100% B の 20 分連続勾配、ここで、A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (120mg、2 ステップにわたり 30%) を無色油状物で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 543.2



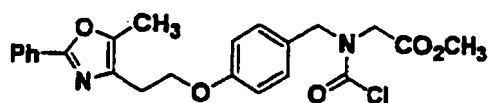
### 实施例 475

【化 4 1 3】



実施例 474 / F 化合物と、式：

【化 4 1 4】



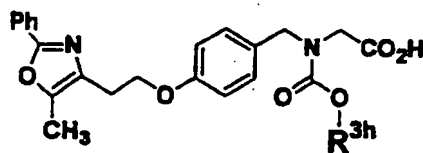
のカルバモイルクロリド（440mg、1.0ミリモル）（実施例6および139の記載に準じ製造）から、次いで実施例474と同様にLiOH/H<sub>2</sub>O加水分解を行って、標記化合物を合成する。標記化合物を単離し、精製して無色油状物とする（340mg、2ステップにわたり92%）。 $[M+H]^+ = 543.3$

【0 4 1 9】

上述の操作を用いて、下記式および実施例 (Example) No. で示される化合物を製造する。

実施例 476～484

【化 4 1 5】



【0 4 2 0】

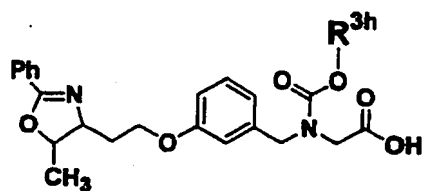
【化 4 1 6】

Example No.	R <sup>3h</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
476		519.1
477		535.1
478		579.1; 581.0
479		535.3
480		551.3
481		595.3; 597.3
482		529.3
483		527.3
484		543.4

【0421】

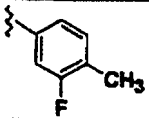
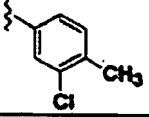
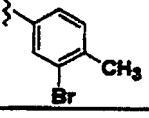
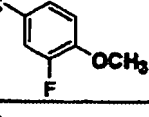
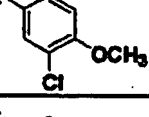
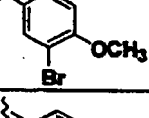
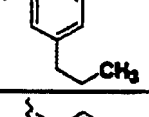

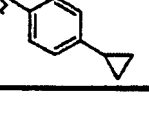
実施例485～494

【化417】



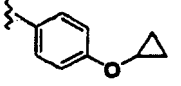
【0422】

【化418】

Example NO.	R <sup>3b</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
485		519.1
486		535.1
487		579.1; 581.0
488		535.3
489		551.3
490		595.2; 597.2
491		529.3
492		527.3
493		527.3

【0423】

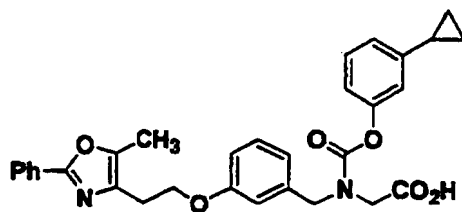
【化419】

Example NO.	R <sup>3b</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
494		543.3

【0424】

実施例492

## 【化420】



前記の手順に従って、実施例492化合物を合成する。

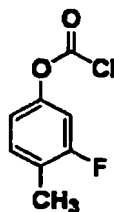
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、400MHz) : δ 0.68 (t、J=4.4 Hz、2H)、0.94 (t、J=4.4 Hz、2H)、1.87 (m、1H)、2.42 (s、3H)、3.06 (s、2H)、4.02 (t、J=5.2 Hz、2H)、4.22 (t、J=5.2 Hz、2H)、4.60 (2ピーク、2H)、6.84-6.89 (m、4H)、7.15-7.26 (m、4H)、7.40-7.47 (m、3H)、7.98-8.00 (m、2H)

## 【0425】

上記カルバメート-酸類縁体の合成に対し必要な(商業上入手不可)フェノール化合物およびクロロホルメート化合物は、以下の手順に従って製造した。

3-フルオロ-4-メチル-フェニル・クロロホルメート:

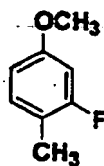
## 【化421】



## 【0426】

A.

## 【化422】

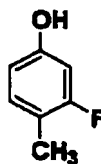


5-メトキシ-2-メチルアニリン (5.0g、36ミリモル)、HCl (12 M溶液、7.6 mL、91ミリモル) およびH<sub>2</sub>O (11 mL) の混合物を、60℃にて完全な溶解が起こるまで15分間加熱する。反応液を0℃に冷却し、NaN O<sub>2</sub> (2.5g、36ミリモル) の水溶液を滴下する (内部温度≤7℃)。反応液を0℃で30分間攪拌し、HBF<sub>4</sub> の0℃溶液 (48%溶液、5.3 mL、40ミリモル) を用心して加える。反応液を0℃で20分間攪拌し、得られる褐色■体を濾別し、氷水 (10 mL×3) およびH<sub>2</sub>O (10 mL×2) で洗う。■体を高減圧下で20 h乾燥し、次いでBF<sub>3</sub> の発生 (■煙) がなくなるまで加熱 (ヒートガン) する。得られる褐色油状物をEtOAcとH<sub>2</sub>O間に分配する。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮し、Kugelrohrで蒸留して、3-フルオロ-4-メチルアニソール (1.6g、31%) を無色油状物で得る。

【0427】

B.

【化423】

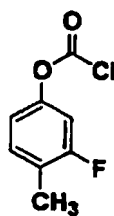


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中の3-フルオロ-4-メチルアニソール (1.62g、11.6ミリモル) の-70℃溶液に、BBr<sub>3</sub> (10 mL、12ミリモル) を滴下する。反応混合物を-70℃で10分間攪拌し、次いで0℃に加熱し、0℃で2 h攪拌する。反応液をRTに加熱し、減圧濃縮し、残渣をH<sub>2</sub>OとEtOAc間に分配する。有機相をH<sub>2</sub>Oで洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して3-フルオロ-4-メチルフェノール (1.1g、75%) を油状物で得る。

【0428】

C.

## 【化424】

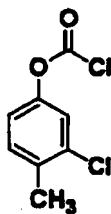


シールしたチューブのクロロベンゼン (10 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチルフェノール (1.1 g、8.7 ミリモル)、ホスゲン (1.93 M トルエン溶液、5.9 mL、8.7 ミリモル)、DMF (10  $\mu$ L) および N,N-ジメチルアニリン (1.27 g、8.7 ミリモル) の溶液を、RT で 2 h 攪拌し、次いで 80  $^{\circ}$ C で 2 h 攪拌する。反応液を RT に冷却し、RT で 1 h 攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣を Kugelrohr で蒸留して、3-フルオロ-4-メチルフェニル・クロロホルメート (800 mg、49%) を透明油状物で得る。

## 【0429】

3-クロロ-4-メチルフェニル・クロロホルメート：

## 【化425】

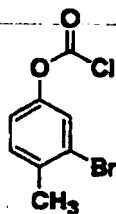


3-クロロ-4-メチルアニソール (1.0 g) から、上記と同じ方法を用いて (BBr<sub>3</sub> - 仲介メチルエーテル開裂、次いでホスゲンによる処理)、3-クロロ-4-メチルフェニル・クロロホルメート (600 mg、2 ステップの全収率 45%) を合成する。

## 【0430】

3-ブロモ-4-メチルフェニル・クロロホルメート：

## 【化426】



## 【0431】

H<sub>2</sub>O (7.5 mL) 中の3-ブロモ-4-メチルアニリン (5g、27ミリモル) およびH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (16M溶液、5.5 mL) の0℃混合物に、水性NaNO<sub>2</sub> (1.93g、7.5 mLのH<sub>2</sub>O中、28ミリモル) の溶液を滴下する。反応液を0℃で30分間攪拌し、次いで50℃で2h加熱し、RTに冷却し、EtOAc (2 mL) で抽出する。コンバインした有機抽出物をH<sub>2</sub>Oで洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して3-ブロモ-4-メチルフェノール (1.72g、34%) を油状物で得る。このフェノール化合物を、上記3-フルオロ-4-メチルフェニル・クロロホルメートの場合と同じ操作 (ホスゲン/ジメチルアニリン/ヒート) を用いて、3-ブロモ-4-メチルフェニル・クロロホルメート (1.9g、82%) に変換する。

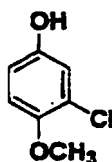
## 【0432】

3-フルオロ-4-メチルフェニル・クロロホルメートの場合と同様な方法で (ホスゲン/ジメチルアニリン/ヒート)、2-メトキシフェノール (2g) および3-メトキシフェノール (2g) からそれぞれ、2-メトキシフェニル・クロロホルメート (1.5g) および3-メトキシフェニル・クロロホルメート (1.5g) を共に合成する。

## 【0433】

3-クロロ-4-メトキシフェノール:

## 【化427】

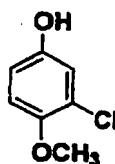


$\text{H}_2\text{O}$ ／濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 : 1、100 mL) 中の3-クロロ-4-メトキシアニリン (1.0 g、6.4 ミリモル) の0℃溶液に、 $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) 中の $\text{NaNO}_2$  (0.5 g、7.6 ミリモル) の溶液を極めてゆっくりと加える。深い黄色の煙が発生し、次いで黒色の溶液を30分間加熱還流する。混合物を $\text{EtOAc}$  (50 mL×4) で抽出し、コンバインした抽出物を減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; hex/ $\text{EtOAc}$ =4 : 1) に付して、3-クロロ-4-メトキシフェノール (300 mg、30%) を黄色油状物で得る。

#### 【0434】

3-フルオロ-4-メトキシフェノール：

#### 【化428】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) 中の3'-フルオロ-4'-メトキシアセトフェノン (10 g、59 ミリモル) およびm-クロロ過安息香酸 (純度50% ; 30 g、89 ミリモル) の溶液を、RTで一夜攪拌する。溶液を飽和水性 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ で洗い、 $\text{SiO}_2$ のパッドで濾過し (溶離剤として $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、最後にクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; hex/ $\text{EtOAc}$ =4 : 1) に付して、粗生成物 (3'-フルオロ-4'-メトキシフェニルアセテート ; 63 g) を得る。

#### 【0435】

$\text{MeOH}$ ／ $\text{H}_2\text{O}$  (9 : 1 混合物、100 mL) 中の上記粗物質および $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5 g、120 ミリモル) の溶液を、RTで一夜攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を過剰の水性1 M- $\text{HCl}$ と $\text{EtOAc}$ 間に分配する (水性層 pH ~ 3)。水性層を $\text{EtOAc}$ で2回抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮して3-フルオロ-4-メトキシフェノール (6.1 g、72%) を油状物で得る。

3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒドから出発し、正確な類似操作を用いて3-ブロモ-4-メトキシフェノール (4.39 g、2ステップで47%) を

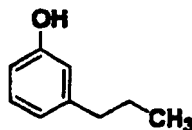


合成する。

【0436】

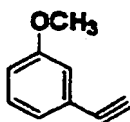
3-プロピルフェノール：

【化429】



A.

【化430】

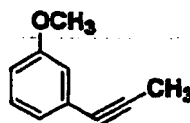


ジエチルアミン (10 mL) 中の3-ヨードアニソール (2 g、8.5ミリモル)、トリメチルシリルアセチレン (1.67 g、17ミリモル)、CuI (32 mg、0.17ミリモル) および $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (59 mg、0.085ミリモル) の混合物を、RTで1 h 攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をEtOAcと塩水間に分配する。有機相を塩水 (10 mL×2) で洗い、次いで $\text{SiO}_2$  パッドで濾過する。揮発分を減圧除去して、粗生成物 (3-トリメチルシリルエチニル・アニソール) を明黄色油状物で得る。この粗生成物とテトラブチルアンモニウムフルオリド (6.6 g、26ミリモル) のTHF (10 mL) 溶液を、RTで15分間攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; hex/EtOAc=9:1) に付して、上記A化合物 (1.0 g、89%) を黄色油状物で得る。

【0437】

B.

【化431】

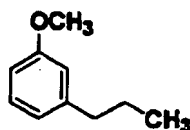


無水THF (5mL) 中の上記A化合物 (1.0g、7.6ミリモル) の0℃溶液に、n-BuLi (2.0Mヘキサン溶液、4.5mL、9.1ミリモル) を滴下する。得られる黄色溶液を0℃で30分間攪拌する。次いで沃化メチル (1.6g、11.4ミリモル) を加え、反応液をRTに加温し、RTで30分間攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を水性1N-HClとEtOAc間に分配する。水性相をEtOAc (20mL×3) で抽出し、コンバインした有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記B化合物 (1.0g、92%) を黄色油状物で得る。

【0438】

C.

【化432】

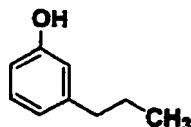


上記B化合物 (1.0g) / MeOH (5mL) の溶液を、H<sub>2</sub> 雰囲気下10% Pd/C (10mg) 上で一夜攪拌する。触媒をセライトパッドで濾去し、濾液を減圧濃縮して、上記C化合物 (1.0g、100%) を黄色油状物で得る。

【0439】

D.

【化433】



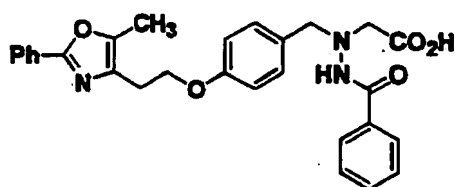
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中の上記C化合物 (1.0g、6.6ミリモル) の-78

℃溶液に、B Br<sub>3</sub> (1M-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液、4.8mL)を加える。反応液をRTに加温し、RTで3h攪拌した後、これを水性1M-HClとCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>間に用心して分配する。有機相を水性NH<sub>4</sub>Clで洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮して3-プロピルフェノール(900mg、100%)を黄色油状物で得る。

【0440】

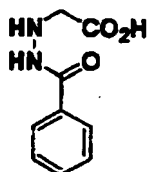
実施例495

【化434】



A.

【化435】

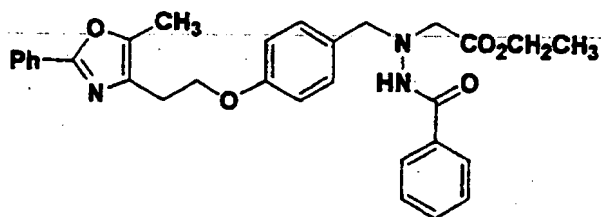


トルエン中の安息香酸(1.22g、10ミリモル)、メタンスルホニルクロリド(1.15g、10ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.52g、40ミリモル)およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(0.23g、1ミリモル)の混合物を、80℃で2h攪拌する。次いでエチルヒドラジン・アセテート塩酸塩(1.55g、10ミリモル)を加え、反応液をさらに30分間攪拌し、次いでRTに冷却する。■体を濾去し、濾液を減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>；ヘキサン/EtOAc=3：1～1：1の段階的勾配)に付して、上記A化合物(350mg、16%)を白色■体で得る。

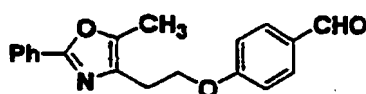
【0441】

B.

【化436】



DCE (3 mL) 中の上記A化合物 (49 mg、0.22 ミリモル) および式：  
【化437】

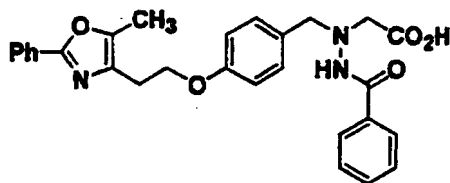


のアルデヒド (50 mg、0.10 ミリモル) の0℃溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (30 mg、0.42 ミリモル) を加える。反応液をRTに加温し、RTで2 h 攪拌し、次いで60℃で18 h 攪拌する。混合物をRTに冷却し、減圧濃縮する。残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 30×250 mmカラム；流速=25 mL/分、B/A (70:30) ~100% Bの20分連続勾配、ここで、溶剤A =  $\text{H}_2\text{O}$ /MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤B = MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /TFA (90:10:0.1)] で精製して、上記B化合物を得る。

【0.442】

C.

【化438】



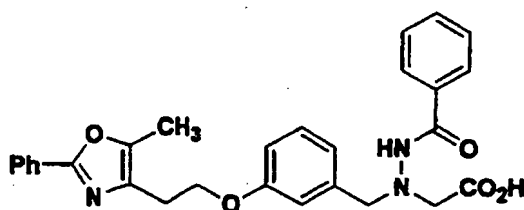
THF (1 mL) 中の上記B粗化合物の溶液および水性LiOH (1 M溶液、0.3 mL、0.3 ミリモル) を、RTで3 h 攪拌し、次いで水性1 M-HClでpH ~3に酸性化する。水性相をEtOAcで2回抽出し、コンバインした有機抽出物を減圧濃縮する。残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 30×250 mmカラム；流速=25 mL/分、B/A (70:30) ~100% Bの22分連続勾配

、ここで、溶剤A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1) および溶剤  
B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1) ] で精製して、標記化合物  
(26mg、2ステップにわたる収率33%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> =  
486.3

【0443】

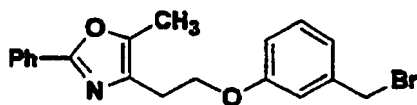
実施例496

【化439】



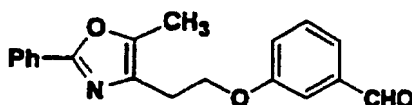
A.

【化440】



MeOH (2mL) 中の式:

【化441】

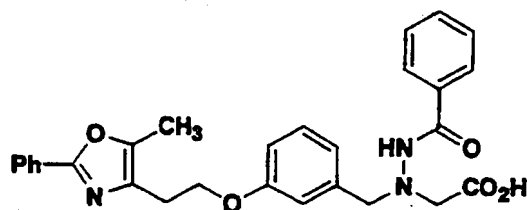


のアルデヒド (200mg、0.65ミリモル) の0℃溶液に、NaBH<sub>4</sub> (24mg、0.65ミリモル) を滴下した後、反応液をRTに加温し、RTで1h攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をH<sub>2</sub>OとEtOAc間に分配する。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して中間体アルコールを油状物で得る。このアルコール/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) の溶液およびPBr<sub>3</sub> (1M-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液、1mL) を、RTで30分間攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を水性飽和NaHCO<sub>3</sub>とEtOAc間に分配する。有機相をH<sub>2</sub>Oで洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記A化合物 (150mg、62%) を油状物で得る。

## 【0444】

B.

## 【化442】

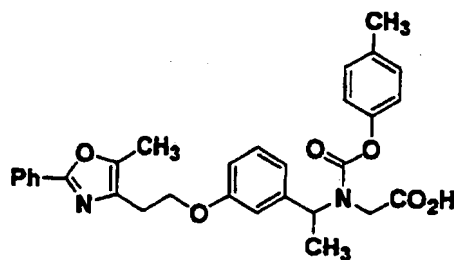


DMF (1 mL) 中の上記A化合物 (42 mg、0.11ミリモル)、実施例500/A化合物 (25 mg、0.11ミリモル) および  $K_2CO_3$  (100 mg、0.71ミリモル) の溶液を、RTで3時間間攪拌する。反応混合物をEtOAcと $H_2O$ 間に分配する。有機相を $H_2O$ で2回洗い、減圧濃縮する。残留油状物をTHF (1 mL) に溶解し、水性LiOH (1 M溶液、0.3 mL) を加える。反応液をRTで3 h攪拌し、次いで水性1 M-HClでpH~3に酸性化する。水性相をEtOAcで2回抽出し、コンバインした有機抽出物を減圧濃縮する。残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 30×250 mmカラム; 流速=25 mL/分、B/A (70:30) ~100% Bの20分連続勾配、ここで、溶剤A= $H_2O$ /MeOH/TFA (90:10:0.1) および溶剤B=MeOH/ $H_2O$ /TFA (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (15 mg、2ステップにわたる収率27%) を白色固体で得る。  $[M+H]^+ = 486.4$

## 【0445】

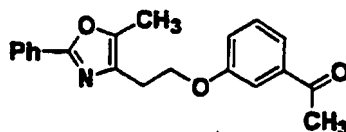
実施例497

## 【化443】



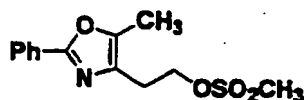
A.

## 【化444】



MeCN (40mL) 中の3-ヒドロキシアセトフェノン (650mg、4.78ミリモル)、 $K_2CO_3$  (660mg、4.78ミリモル) および式：

## 【化445】

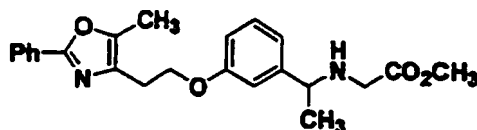


の2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾール-エタノール・メシレート (1.12g、3.98ミリモル) の混合物を、一夜還流する。揮発分を減圧除去し、残渣をEtOAc (100mL) と1.0M水性NaOH (80mL) 間に分配する。有機相を塩水 (100mL) で洗い、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー ( $SiO_2$  ; ヘキサン/EtOAc=3:1) に付して、上記A化合物 (850g、67%) を黄色固体で得る。

## 【0446】

B.

## 【化446】



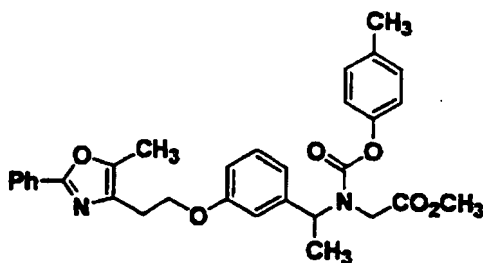
DCE (15mL) 中の上記A化合物 (850mg、2.65ミリモル) の溶液に、グリシン・メチルエステル塩酸塩 (333mg、2.65ミリモル)、 $Et_3N$  (554  $\mu$ L、4.0ミリモル)、 $NaBH(OAc)_3$  (786mg、3.7ミリモル) および酢酸 (152  $\mu$ L、2.65ミリモル) を連続して加える。反応混合物をRTで6時間攪拌し、次いで1M-NaOHと $CH_2Cl_2$ 間

に分配する。水性層を $H_2O$ で洗い、減圧濃縮する。残渣をEtOAcと1M水性HCl間に分配する。有機層を塩水で洗い、乾燥( $MgSO_4$ )し、減圧濃縮して、■収した出発物質(上記A化合物)を得る。水性HCl層のpHを、過剰のNaOH■体で10に調整する。この水性層をEtOAc(60mL)で抽出する。有機抽出物を塩水(60mL)で洗い、乾燥( $MgSO_4$ )し、減圧濃縮して粗上記B化合物(400mg、39%)を油状物で得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0447】

C.

【化447】

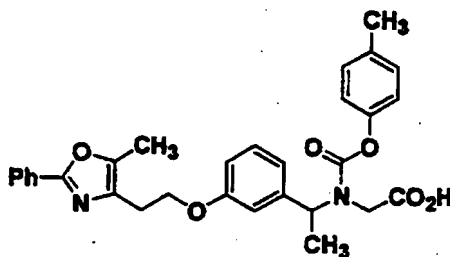


ピリジン(1.0mL)中の上記B化合物(29mg、0.074ミリモル)の溶液に、4-トリルクロホルメート(14 $\mu$ L、0.089ミリモル)およびDMAP(10mg)を加える。溶液を61℃で2h加熱し、次いでRTに冷却し、減圧濃縮して粗上記C化合物(36mg)をシロップで得る。

【0448】

D.

【化448】



THF/MeOH/ $H_2O$ (1:1:1溶液、1mL)中の粗上記C化合物(

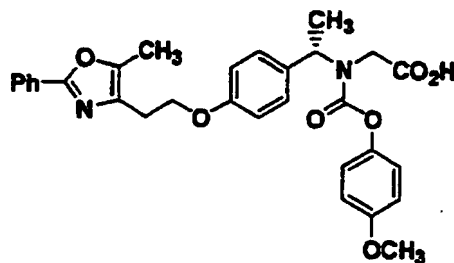


36mg、0.68ミリモル) および  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (12mg、0.28ミリモル) の溶液を、RTで2h撹拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を水性1M-HClでpH2に酸性化し、次いでEtOAc (40mL×3) で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮する。粗生成物を分取HPLC [YMC S5ODS 50×250mmカラム; 流速=25mL/分、B/A (70:30) ~100%Bの20分連続勾配、ここで、A= $\text{H}_2\text{O}$ /MeOH/TFA (90:10:0.1)、B=MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /TFA (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (28mg、2ステップにわたり72%) を白色固体で得る。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.3$

【0449】

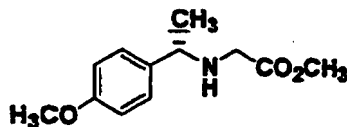
実施例498

【化449】



A.

【化450】

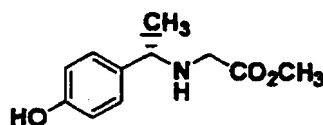


THF (156mL) 中の (S)-1-(4-メトキシフェニル) エチルアミン (11.9g、79ミリモル)、メチルプロモアセテート (11.5g、75ミリモル) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (12.6mL、90ミリモル) の溶液を、RTで15h撹拌する。反応液をEtOAcと $\text{H}_2\text{O}$ 間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して粗上記A化合物を得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

## 【0450】

B.

## 【化451】

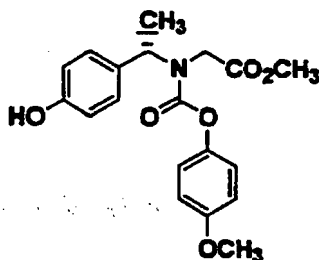


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (198 mL) 中の粗上記A化合物の0℃溶液に、BBr<sub>3</sub> (12.0 mL、127ミリモル) をゆっくりと滴下する。反応液を0℃で3 h 攪拌し、次いで飽和水性NH<sub>4</sub>Cl およびEtOAcの0℃混合物の中に用心して注ぐ。水性相にNaHCO<sub>3</sub> 固体をゆっくり加えて中和し、次いでEtOAcで2 回抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記B化合物(7.29 g、2ステップにわたり44%)を得る。

## 【0451】

C.

## 【化452】

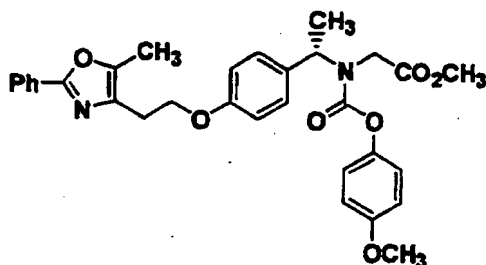


ジオキサン/H<sub>2</sub>O (1:1 溶液、98 mL) 中の上記B化合物(6.13 g、29.3ミリモル)の溶液に、NaHCO<sub>3</sub> (3.2 g、38ミリモル) および4-メトキシフェニル・クロロホルメート(3.92 mL、26.4ミリモル)を連続して加える。反応液をRTで2 h 攪拌し、次いでEtOAcとH<sub>2</sub>O間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗上記C化合物(10.0 g、95%)を得る。

## 【0452】

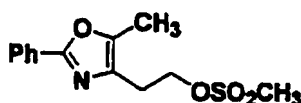
D.

【化453】



MeCN (59 mL) 中の上記C化合物の溶液に、 $K_2CO_3$  (2.43 g、17.6ミリモル) および式：

【化454】

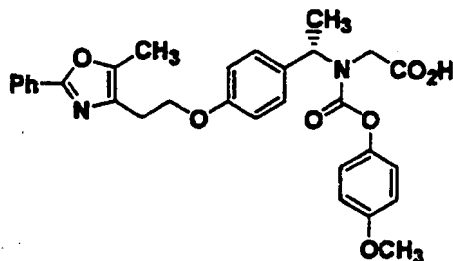


のメシレート (4.93 g、17.6ミリモル) を連続して加える。反応液を90℃で20h加熱し、次いでRTに冷却する。混合物をEtOAcとH<sub>2</sub>O間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>；ヘキサン/EtOAc=8:1~3:1~1:1の段階的勾配)に付して、上記D化合物(3.4 g、36%)を得る。

【化453】

E.

【化455】



THF/H<sub>2</sub>O (2:1溶液、31 mL) 中の上記D化合物(3.4 g、6.25ミリモル)の溶液に、LiOH·H<sub>2</sub>O (0.525 g、12.5ミリモル)を加える。反応液をRTで一夜(14h)攪拌する。EtOAcを加え、溶液を

1 N-HCl 溶液で pH ~ 2 に酸性化する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。

【0454】

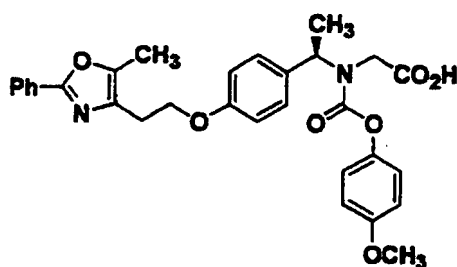
残渣を分取 HPLC [YMC S5 ODS 30 × 250 mm カラム; 流速 = 2.5 mL/分、B/A (70:30) ~ 100%B の 22 分連続勾配、ここで、溶剤 A = H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤 B = MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)、保持時間 = 17.8 分] で精製して、標記化合物 (2.1 g、収率 63%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 531.3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): δ 1.50 (2d, J = 6.6 Hz, 3H)、2.37 (s, 3H)、2.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.81 (m, 2H)、4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H)、5.36 (m, 1H)、6.93 (m, 6H)、7.28 (m, 2H)、7.50 (m, 3H)、7.91 (m, 2H)

【0455】

実施例 499

【化 456】



(R)-4-メトキシ-α-メチル・ベンジルアミンを (S) 異性体の代わりに用いる以外は、実施例 498 化合物の場合の記載と同じ操作を用い、標記化合物の合成を行なう。[M+H]<sup>+</sup> = 531.3

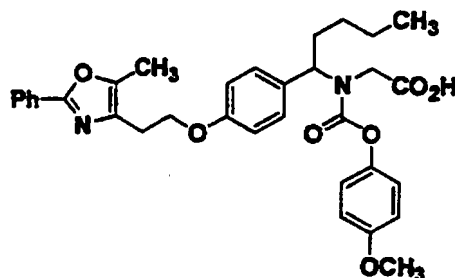
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): δ 1.50 (2d, J = 7.0 Hz, 3H)、2.37 (s, 3H)、2.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.84 (m, 2H)、4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、5.35 (m, 1H)、6.93 (m, 6H)、7.29 (m

、2H)、7.50 (m、3H)、7.91 (m、2H)

【0456】

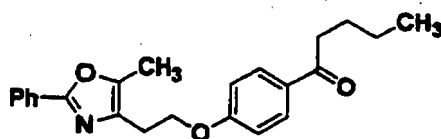
実施例500

【化457】



A.

【化458】

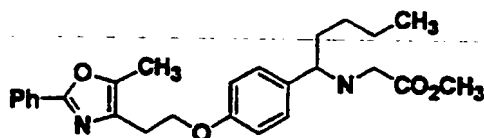


アセトニトリル (50 mL) 中の4-ヒドロキシフェニル・ブチルケトン (2.50 g、14.0ミリモル)、2-フェニル・5-メチルオキサゾール-4-エタノール・メシレート (3.30 g、11.7ミリモル) および $K_2CO_3$  (1.94 g、14.0ミリモル) の混合物を、Ar下18 h還流する。揮発分を減圧除去し、残渣を $H_2O$ とEtOAc間に分配する。水性相をEtOAcで抽出する。コンバインした有機抽出物を水性1M-NaOHおよび $H_2O$ で洗い、乾燥( $MgSO_4$ )し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー( $SiO_2$ ; hex/EtOAc=3:1~9:1の段階的勾配)に付して、上記A化合物 (3.42 g、80%) を白色固体で得る。

【0457】

B.

【化459】

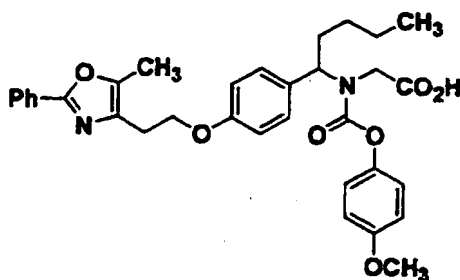


DCE (20 mL) 中の上記A化合物 (3.42 g、9.42ミリモル)、グリシン・メチルエステルHCl塩 (1.18 g、9.42ミリモル)、Et<sub>3</sub>N (1.97 mL、14.1ミリモル)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.80 g、13.2ミリモル) およびHOAc (0.54 mL、9.42ミリモル) の混合物を、RTで6時間攪拌する。この時点で反応は終了していないが、それ以上は進行せず、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (6 mL) で反応を抑え、次いで減圧濃縮する。残渣を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> とEtOAc間に分配する。有機相を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> およびH<sub>2</sub>Oで洗い、次いで1M水性HClで抽出する(有機相に未反応の出発物質が残存する)。水性相をNaOHで塩基性化し、EtOAcで抽出する。有機相をH<sub>2</sub>Oおよび塩水で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮して上記B化合物(365 mg、9%)を油状物で得る。

【0458】

C.

【化460】



ピリジン (1 mL) 中の上記C化合物 (50 mg、0.11ミリモル) の溶液に、4-メトキシフェニル・クロロホルメート (40 μL) およびDMAP (5 mg) を加える。

【0459】

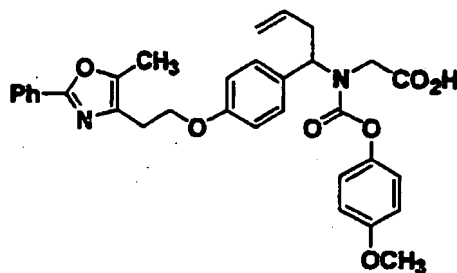
反応混合物を60℃で6h加熱し、次いでRTに冷却し、揮発分を減圧除去す

る。残渣をTHF/MeOH/H<sub>2</sub>O (2:2:1混合物、1 mL) に溶解し、LiOH (30 mg) を加える。反応液をRTで18 h 攪拌し、次いで水性1 M-HCl でpH~2に酸性化する。混合物をEtOAc (30 mL) で抽出し、H<sub>2</sub>O および塩水 (各15 mL) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗生成物を得る。この物質を分取HPLC [YMC S5 ODS 30×250 mmカラム; A/B (60:40) ~100% Bの30分連続勾配] で精製し、MeOH/H<sub>2</sub>Oより凍結乾燥して標記化合物 (5.2 mg、79%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 573.3

【0460】

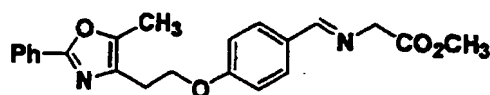
実施例501

【化461】



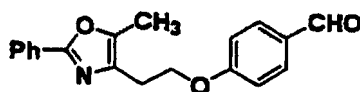
A.

【化462】



THF (4 mL) 中のグリシン・メチルエステル塩酸塩 (245 mg、1.95ミリモル)、Et<sub>3</sub>N (271 μL、1.95ミリモル)、式:

【化463】



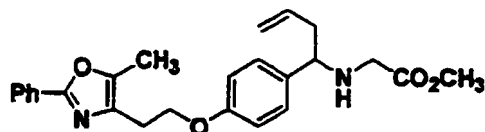
のアルデヒド (400 mg、1.3ミリモル) および無水MgSO<sub>4</sub> (200 mg) の混合物を、RTで一夜攪拌し、次いで濾過する。濾液を減圧濃縮して、粗

上記A化合物を得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0461】

B.

【化464】

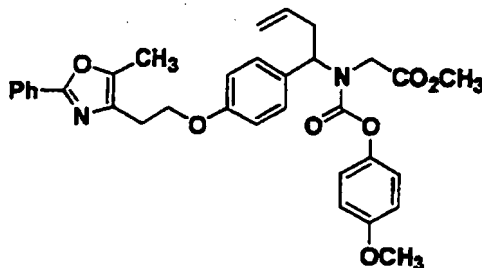


無水DMF (2 mL) 中のインジウム金属 (448 mg、3.9ミリモル) およびアリルブロミド (334  $\mu$ L、3.9ミリモル) の混合物を、0℃で50分間攪拌する。この混合物に、無水DMF (2 mL) 中の粗上記A化合物の溶液を加え、反応液をRTで3h激しく攪拌する。分析HPLC/MSにより、この時点で反応の終了が認められる。反応液を飽和水性NH<sub>4</sub>ClとEtOAc間に分配する。有機相をH<sub>2</sub>O (エマルジョン形成) および塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗上記B化合物 (300 mg、2ステップで55%)。この物質をそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0462】

C.

【化465】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中の上記B化合物 (150 mg、0.36ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (51  $\mu$ L、0.36ミリモル) の0℃溶液に、4-メトキシフェニル・クロロホルメート (53  $\mu$ L、0.36ミリモル) を滴下する。反応液をRTに加温し、RTで1h攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィ (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 2 : 1) に付して、上記C化合物 (

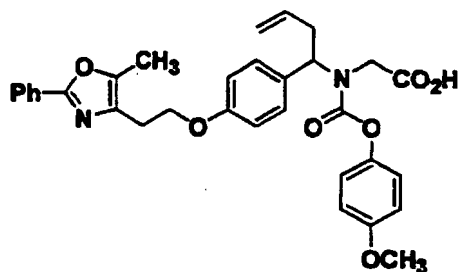


200mg、98%)を油状物で得る。

【0463】

D.

【化466】

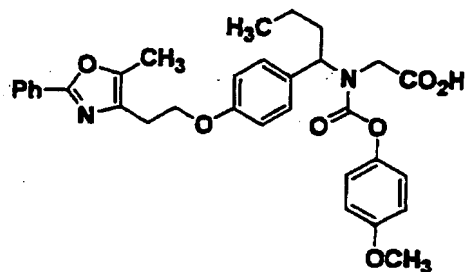


THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1:1 溶液、1 mL) 中の上記C化合物 (100mg、0.18ミリモル) およびLiOH・H<sub>2</sub>O (30mg、0.72ミリモル) の溶液を、RTで2h攪拌する。次いで反応混合物を水性1N-HClでpH~2に酸性化する。水性相をEtOAcで2回抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮し、ジオキサンより凍結乾燥して、標記化合物 (80mg、82%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 557.2

【0464】

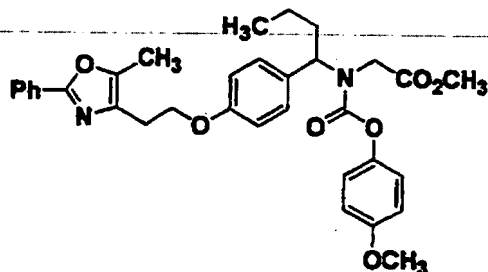
実施例502

【化467】



A.

【化468】

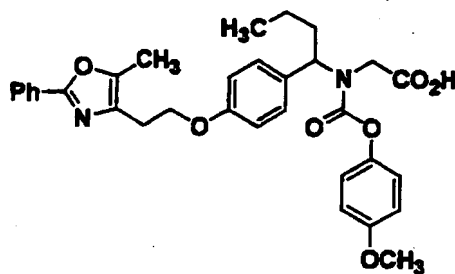


10% Pd/C (50mg) 存在の MeOH (10mL) 中の実施例 501/C 化合物 (100mg、0.18ミリモル) の溶液を、H<sub>2</sub> 雰囲気下 RT にて 2h 攪拌する。次いでセライトパッドで触媒を濾去する。濾液を減圧濃縮して、上記 A 化合物 (100mg、100%) を油状物で得る。

【0465】

B.

【化469】



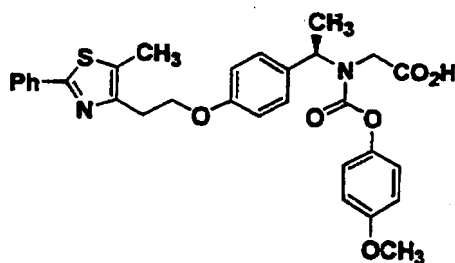
実施例 501/C 化合物から実施例 501 化合物を合成する方法と同様に、上記 A 化合物から標記化合物 (87mg、90%、白色固体凍結乾燥物) を得る。

$[M+H]^+ = 559.2$

【0466】

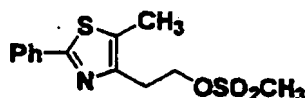
実施例 503

【化470】



A.

【化471】

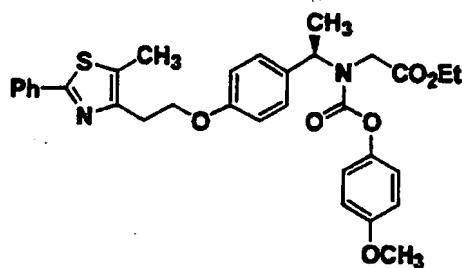


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) 中の5-メチル・2-フェニルチアゾール-4-イルエタノール (50mg、0.23ミリモル) の溶液に、Et<sub>3</sub>N (50μL、0.36ミリモル) およびメタンスルホニルクロリド (20μL、0.26ミリモル) を連続して加える。反応液をRTで2h攪拌し、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と水性1M-HCl間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記A化合物 (68mg、100%) を無色油状物で得る。この物質をそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0467】

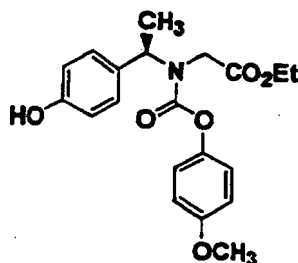
B.

【化472】



MeCN (2mL) 中の式:

【化473】



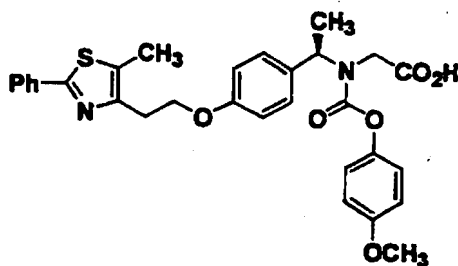
のフェノール化合物 (18mg、0.048ミリモル) (メチルプロモアセテートの代わりにエチルプロモアセテートを用いる以外は、実施例498/C化合物

の合成の場合の記載と同様な手順で製造) および  $K_2CO_3$  (30mg、0.22モル) の混合物を、60℃で一夜加熱し、次いでRTに冷却し、EtOAcと過剰の水性1M-HCl間に分配する。水性相をEtOAcで2回抽出し、コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、減圧濃縮する。残渣を分取HPLC (実施例498の場合の記載と同様) で精製して、上記B化合物 (12mg、43%) を得る。

【0468】

C.

【化474】

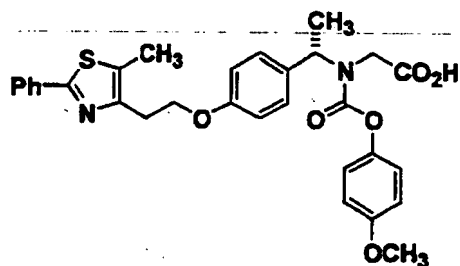


THF (2mL) および  $H_2O$  (1mL) 中の上記B化合物 (12mg、0.02ミリモル) および  $LiOH \cdot H_2O$  (10mg、0.24ミリモル) の溶液を、RTで4h攪拌する。反応混合物を過剰の水性1M-HClで酸性化し、EtOAcで3回抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、減圧濃縮し、残渣を分取HPLC (実施例498の場合の記載と同様) で精製して、標記化合物 (3mg、26%) を無色油状物で得る。  $[M+H]^+ = 547.2$

【0469】

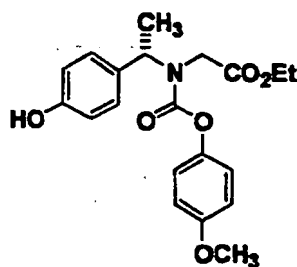
実施例504

【化475】



アルキル化工程に式：

【化476】

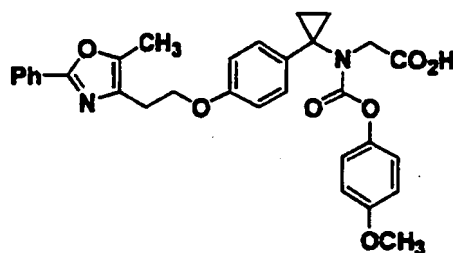


の〔S〕-エナンチオマーを用いる以外は、実施例503の場合と正しく同様に  
して、標記化合物を製造する。〔M+H〕<sup>+</sup> = 547.2

【0470】

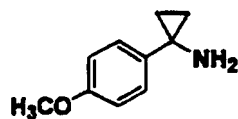
実施例505

【化477】



A.

【化478】



ジオキサン（8mL）中の1-（4-メトキシフェニル）-1-シクロプロパ

ンカルボン酸 (250mg、1.3ミリモル) の溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (198  $\mu\text{L}$ 、1.43ミリモル) およびジフェニルホスホリル・アジド (307  $\mu\text{L}$ 、1.43ミリモル) を連続して加える。

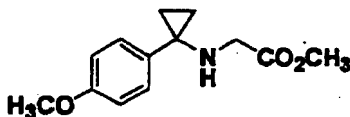
【0471】

反応液をRTで5分間攪拌し、次いで80℃に3h加熱する。揮発分を減圧除去し、残渣を $\text{EtOAc}$ と $\text{H}_2\text{O}$ 間に分配する。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮して粗生成物 (たぶん対応イソシアネート) を得る。この物質を水性8M- $\text{HCl}$  (1.8mL) に溶解し、RTで5分間攪拌し、次いで100℃に1h加熱する。RTに冷却後、 $\text{Et}_2\text{O}$ を加え、溶液を過剰の $\text{NaOH}$ 固体で用心して塩基性化する。水性相を $\text{Et}_2\text{O}$  (15mL×3) で抽出し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して化合物A (100mg、47%) を油状物で得る。この物質をそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0472】

B.

【化479】

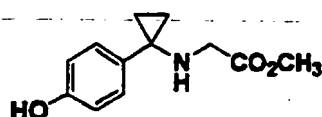


THF中の上記A化合物 (100mg、0.61ミリモル)、メチルプロモアセテート (103mg、0.67ミリモル) および $\text{Et}_3\text{N}$  (102  $\mu\text{L}$ 、0.73ミリモル) の溶液を、RTで16h攪拌する。反応混合物を $\text{EtOAc}$ と $\text{H}_2\text{O}$ 間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH}$  = 9:1) に付して、上記B化合物 (90mg、62%) を油状物で得る。

【0473】

C.

【化480】

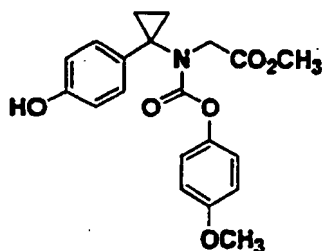


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.7 mL) 中の上記B化合物 (90 mg、0.38 ミリモル) の0℃溶液に、BBr<sub>3</sub> (82 μL、0.87 ミリモル) をゆっくりと加える。反応液を0℃で3 h 攪拌し、次いで氷冷飽和水性NH<sub>4</sub>Cl と EtOAc 間に分配する。有機相を捨て、水性層にNaHCO<sub>3</sub> を加えて中和し、次いで EtOAc で2回抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記C化合物 (50 mg、59%) を得る。

【0474】

D.

【化481】

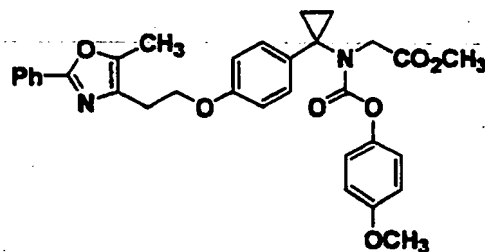


1 : 1 水性ジオキサン (7.5 mL) 中の上記C化合物 (50 mg、0.22 ミリモル)、4-メトキシフェニル・クロロホルメート (33 mg、0.22 モル) およびNaHCO<sub>3</sub> (25 mg、0.29 ミリモル) の混合物を、RTで2 h 攪拌する。反応混合物を EtOAc と H<sub>2</sub>O 間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記D化合物 (45 mg、52%) を得る。

【0475】

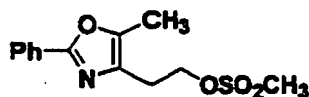
E.

【化482】



MeCN (4 mL) 中の上記D化合物 (45 mg、0.12ミリモル)、 $K_2CO_3$  (30 mg、0.22モル) および式：

【化483】

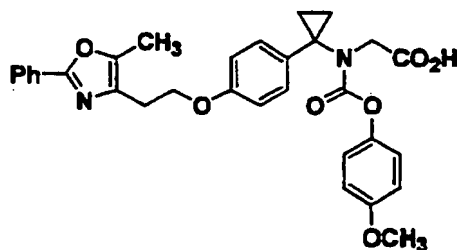


のメシレート (33 mg、0.12モル) の混合物を、90℃で20h加熱する。反応液をRTに冷却し、EtOAcと $H_2O$ 間に分配する。水性層をEtOAcで2回抽出し、コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー ( $SiO_2$  ; hex/EtOAc=9:1~1:1の段階的勾配) に付して、上記E化合物 (42 mg、65%) を得る。

【0476】

F.

【化484】



THF/ $H_2O$  (1:1、3.8 mL) 中の上記E化合物 (42 mg、0.08ミリモル) および $LiOH \cdot H_2O$  (6 mg、0.15ミリモル) の溶液を、RTで一夜攪拌する。反応混合物を過剰の水性1M-HClでpH2に酸性化し、EtOAcで2回抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、減圧濃縮し、残渣を分取HPLC (実施例498の場合の記載と同様) で

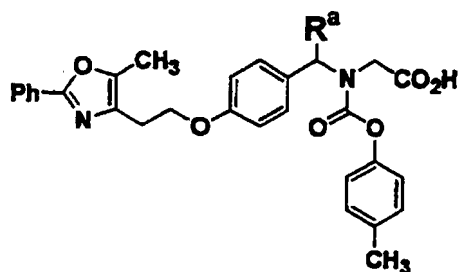


精製して、標記化合物 (28 mg、68%) を無色油状物で得る。[M+H]<sup>+</sup>  
= 543.2

【0477】

上述の手順を用い、下記式および実施例 (Example) No. で示される実施例  
506～518化合物を製造する。

【化485】

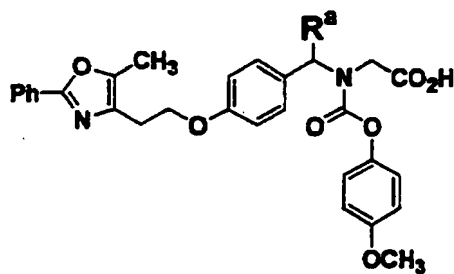


【化486】

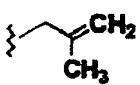
Example No.	R <sup>a</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
506	(±)-Me	515.3
507	(±) n-Bu	557.4

【0478】

【化487】



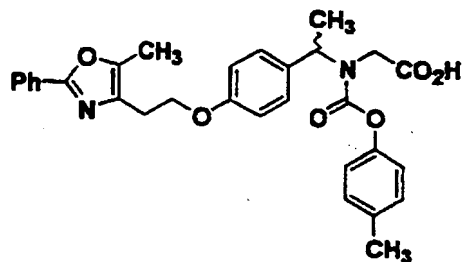
【化488】

Example No.	R <sup>*</sup>	[M+H] <sup>+</sup>
508	(±) Me	531.3
509	(±) Et	545.1
510	(±) i-Bu	573.3
511	(±) 	571.3

【0479】

実施例506

【化489】

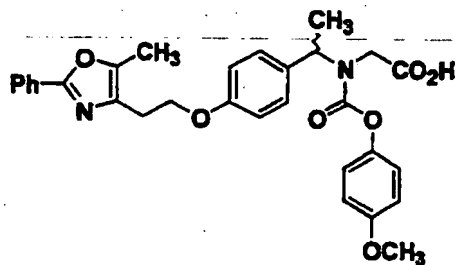


<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ 1.47 および 1.54 (2d、J=7.5Hz、3H)、2.29 (s、3H)、2.37 (s、3H)、2.93 (t、J=6.6Hz、2H)、3.81 (2d、J=18Hz、2H)、4.21 (t、J=6.6Hz、2H)、5.3 (m、1H)、6.94 (m、4H)、7.18 (d、J=8.4Hz、2H)、7.31 (m、2H)、7.49 (m、2H)

【0480】

実施例508

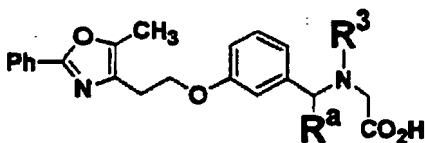
【化490】



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz) : δ 1.47 および 1.54 (2d、J=7.5Hz、3H)、2.37 (s、3H)、2.94 (t、J=6.6Hz、2H)、3.74 (s、3H)、3.81 (m、2H)、4.21 (t、J=6.6Hz、2H)、5.36 (m、1H)、6.94 (m、4H)、7.29 (m、2H)、7.49 (m、3H)、7.91 (m、2H)

【0481】

【化491】



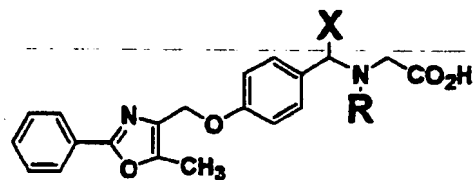
【化492】

Example No.	式	[M+H] <sup>+</sup>
512	<p>(±)</p>	531.3

【0482】

実施例513～518の合成には、アルキル化剤として実施例541/B化合物の使用が必要である。

【化493】



【0483】

【化494】

Example No.	式	[M+H] <sup>+</sup>
513		517.2
514		517.2
515		501.2

【0484】

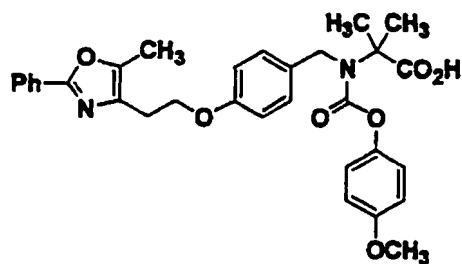
【化495】

Example No.	式	$[M+H]^+$
516		501.2
517		517.2
518		517.2

【0485】

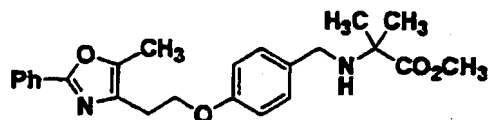
実施例519

【化496】



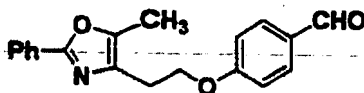
A.

【化497】



DCE (5mL) 中のメチル・ $\alpha$ -アミノイソブチレート塩酸塩 (108mg、0.7ミリモル)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (146  $\mu\text{L}$ 、1.11ミリモル)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (222mg、1.1ミリモル) および式：

【化498】



のアルデヒド (215 mg、0.7 ミリモル) の混合物を、RT で 21 h 撹拌する。

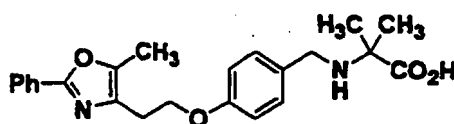
#### 【0486】

幾らかの出発物質が残存し、このため、反応液を 55℃ で 4 h 加熱する (それ以上は反応せず)。飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> を加え、揮発分を減圧除去する。残渣を H<sub>2</sub>O と EtOAc 間に分配する。水性層を EtOAc で 2 回抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、水性 1 M-HCl で抽出する。水性層を NaOH 固体で塩基性化し、EtOAc で 2 回抽出する。有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗上記 A 化合物 (174 mg、61%) を得る。

#### 【0487】

B.

#### 【化499】

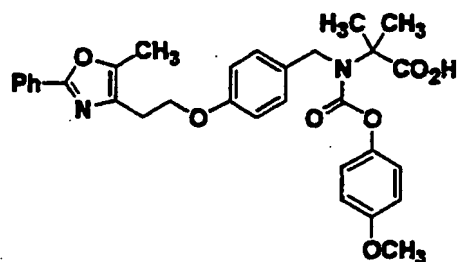


上記 A 化合物 (120 mg、0.29 ミリモル) と水性 LiOH (THF/MeOH/H<sub>2</sub>O = 1:1:1 混合物の 0.3 M 溶液、2.0 mL) の溶液を、RT で一夜撹拌する。反応液を水性 1 M-HCl で pH ~ 2 に酸性化し、次いで減圧濃縮し、分取 HPLC [YMC S5 ODS 30 × 250 mm カラム; 流速 = 25 mL/分、B/A (40:60) ~ 100% B の 30 分連続勾配、ここで、溶媒 A = H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤 B = MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、上記 B 化合物 (60 mg、53%) をシロップで得る。

#### 【0488】

C.

## 【化500】



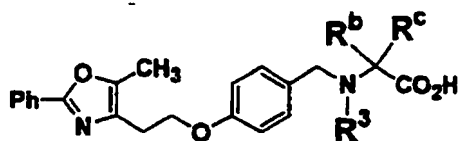
ピリジン (1 mL) 中の上記B化合物 (25 mg、0.06ミリモル)、4-メトキシフェニル・クロロホルメート (20  $\mu$ L) の溶液を、60℃で6 h加熱する。揮発分を減圧除去し、残渣をEtOAc (2 mL) と水性1 M-HCl (1 mL) 間に分配する。有機相を減圧濃縮し、残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 30×250 mmカラム；流速=25 mL/分、B/A (40:60) ~100% Bの20分連続勾配、ここで、溶媒A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (4 mg、12%) を白色泡状物で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 545.3

## 【0489】

前記の手順を用い、下記の式および実施例 (Example) No. で示される実施例520~535化合物を製造する。

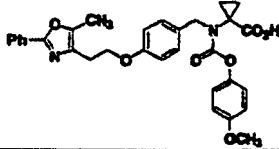
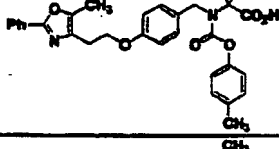
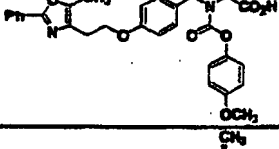
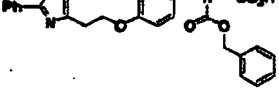
実施例520~535

## 【化501】



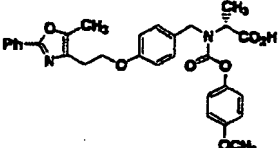
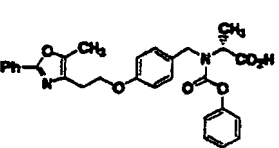
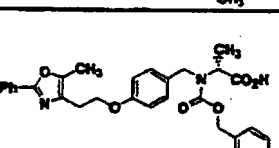
## 【0490】

## 【化502】

Example No.	式	$[M+H]^+$
520		543.4
521		527.3
522		531.2
523		515.2

【0491】

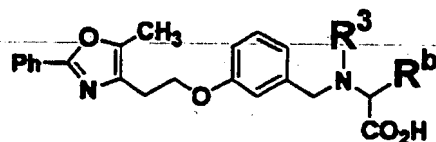
【化503】

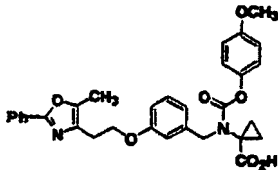
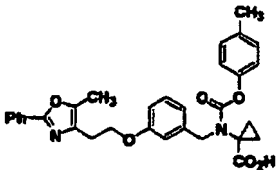
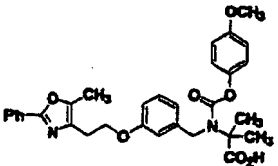
Example No.	式	$[M+H]^+$
524		531.2
525		515.2
526		515.2

【0492】

【化504】





Example No.	式	[M+H] <sup>+</sup>
527		543.3
528		527.3
529		545.3

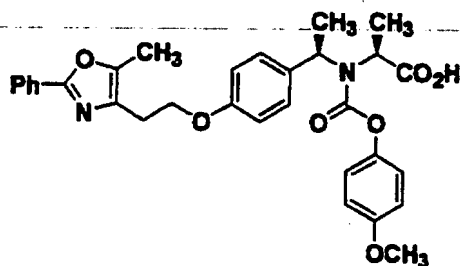
【化 5 0 6】

Example No.	式	[M+H] <sup>+</sup>
530		531.2
531		515.2
532		515.2
533		531.2
534		515.2
535		515.2

【0494】

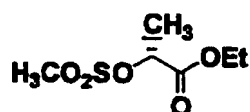
実施例536

【化507】



A.

【化508】

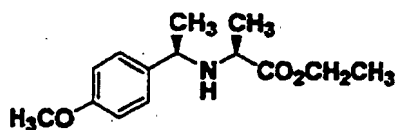


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) 中の (R) - (−) - ラクテート (3.0 g、29 ミリモル) および Et<sub>3</sub>N (4.8 mL、35 ミリモル) の 0℃ 溶液に、メタン スルホニルクロリド (2.67 mL、35 ミリモル) を加える。混合物を 0℃ で 1 h 攪拌し、次いで CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と 1 M 水性 HCl (各 100 mL) 間に分配す る。有機相を H<sub>2</sub>O および塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、加熱せずに減圧 濃縮して、上記 A 化合物を油状物で得 (4.5 g、86%)、これをそれ以上精 製せずに次工程に用いる。

【0495】

B.

【化509】



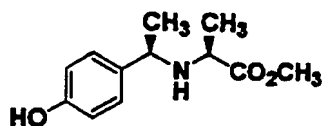
MeCN (20 mL) 中の上記 A 化合物 (1.42 g、6.0 ミリモル)、( R) - 4-メトキシ-α-メチル・ベンジルアミン (300 mg、2.0 ミリモ ル) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (828 mg、6.0 ミリモル) の混合物を、70℃ で 17 h 加熱する (幾らかのアミン出発物質がなお残存する)。反応液を RT に冷却 し、濾過し、揮発分を減圧除去する。残渣を EtOAc と H<sub>2</sub>O 間に分配する。

有機層を塩水で洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH} = 99:1 \sim 97:3$  の段階的勾配) に付して、上記B化合物 (330mg、70%) を油状物で得る。

【0496】

C.

【化510】

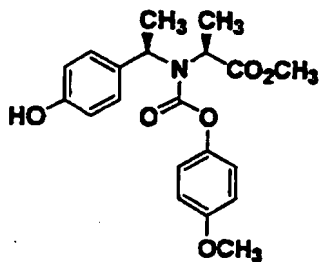


$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3mL) 中の上記B化合物 (330mg、1.39ミリモル) の0℃溶液に、 $\text{BBr}_3$  (1M- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液、3.0mL、30ミリモル) をゆっくりと加える。反応液を10℃で3h攪拌し、次いで飽和水性 $\text{NH}_4\text{Cl}$  および $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を用心して加え、反応を抑える。単離した水性層に、 $\text{NaHCO}_3$  固体をゆっくり加えて中和し、次いで $\text{EtOAc}$  で2回抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して粗上記C化合物 (150mg、48%) を得、これをそれ以上精製せずに次反応に用いる。

【0497】

D.

【化511】



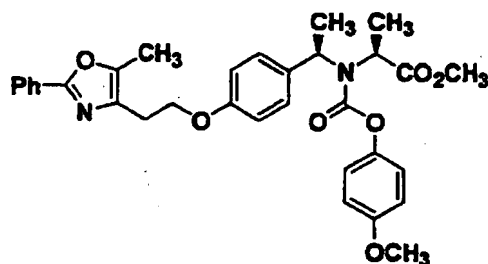
ジオキサン/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1 溶液、6mL) 中の上記C化合物 (300mg、1.35ミリモル) の溶液に、 $\text{NaHCO}_3$  (500mg、5.95ミリモル)

および4-メトキシフェニル・クロロホルレート (300  $\mu$ L、2.0ミリモル) を連続してゆっくり加える。反応液をRTで1h攪拌し、次いでEtOAcとH<sub>2</sub>O間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗残渣を得、これをクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 3:1~1:1の段階的勾配) に付して、上記D化合物 (330mg、66%) を得る。

【0498】

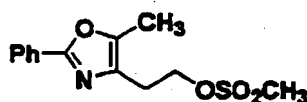
E.

【化512】



MeCN (20mL) 中の上記D化合物 (330mg、0.88ミリモル) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (165mg、1.2ミリモル) および式:

【化513】

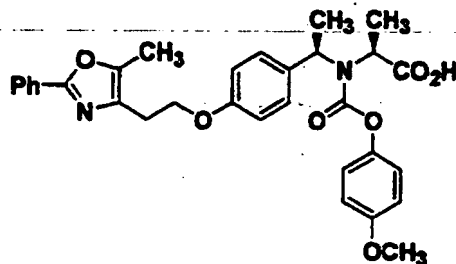


のメシレート (337mg、1.2ミリモル) を連続して加える。反応混合物を95℃で16h加熱し、次いでRTに冷却し、濾過する。濾液を減圧濃縮し、次いでEtOAcとH<sub>2</sub>O間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 3:1) に付して、上記E化合物 (350mg、71%) を得る。

【0499】

F.

【化514】



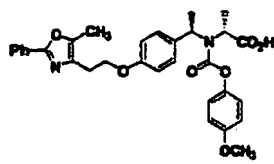
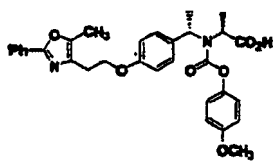
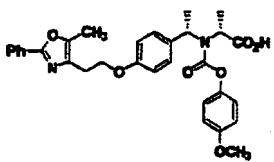
THF/H<sub>2</sub>O (2:1 溶液、15 mL) 中の上記 E 化合物 (350 mg、0.62 ミリモル) の溶液に、LiOH・H<sub>2</sub>O (52 mg、1.2 ミリモル) を加える。反応液を RT で一夜 (14 h) 攪拌し、次いで EtOAc を加え、溶液を 1N-HCl 溶液で pH ~ 2 に酸性化する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣を分取 HPLC [YMC S5 ODS 30 × 250 mm カラム; 流速 = 25 mL/分、B/A (50:50) ~ 100% B の 20 分連続勾配、ここで、溶剤 A = H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤 B = MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)、保持時間 = 26 分] で精製し、ジオキサンより凍結乾燥して、標記化合物 (208 mg、収率 61%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 545.3

【0500】

実施例 537 ~ 539

前記の手順を用い、下記実施例 (Example) No. の化合物を製造する。

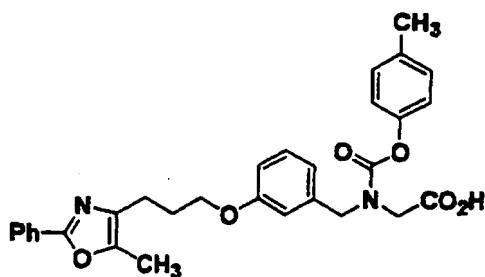
【化 515】

Example No.	式	$[M+H]^+$
537		545.3
538		545.3
539		545.3

## 【0501】

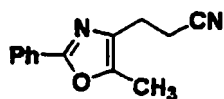
実施例540

【化516】



A.

【化517】



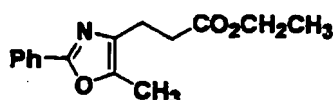
THF (60mL) 中の5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル  
 エタノール (5.0g、24.6ミリモル)、アセトン・シアノヒドリン (3.  
 35mL、36.9ミリモル) および  $\text{Ph}_3\text{P}$  (7.5g、29.5ミリモル)

の0℃溶液に、DEAD (6.0 mL、36.9ミリモル) を滴下する。滴下終了後、反応混合物をRTに加温し、RTで一夜攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 2 : 1) に付して、上記A化合物 (4.5 g、86%) を油状物で得る。

## 【0502】

B.

## 【化518】

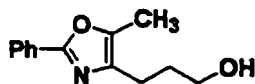


EtOH (100 mL) 中の上記A化合物 (4.5 g、21.2ミリモル) および濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 mL) の溶液を、一夜加熱還流する。溶液を元の容量の1/3まで減圧濃縮し、次いでEtOAc (150 mL) とH<sub>2</sub>O (100 mL) を用心して加える。有機相を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (100 mL × 2) および塩水 (150 mL) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗油状物を得る。この物質をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 2 : 1) に付して、上記B化合物 (2.1 g、38%) を結晶固体で得る。

## 【0503】

C.

## 【化519】



THF (6 mL) 中の上記B化合物 (2.1 g、8.1ミリモル) の-78℃溶液に、N<sub>2</sub> 雰囲気下LiAlH<sub>4</sub> (1.0M-THF溶液、16 mL、16ミリモル) を滴下する。混合物を0℃に加温し、0℃で30分間攪拌した後、TLC (hex/EtOAc = 1 : 1) により、反応の終了を決定する。水性HCl (1M溶液、1.0 mL、1ミリモル) および飽和水性酒石酸ナトリウム・カリウム (10 mL) を連続して加え、混合物をRTで30分間攪拌する。混合物をEtOAc (100 mL) で抽出し、H<sub>2</sub>Oおよび塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>S

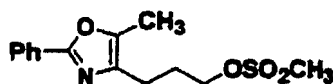


O<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗上記C化合物 (1.78 g、97%) を白色■体で得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0504】

D.

【化520】

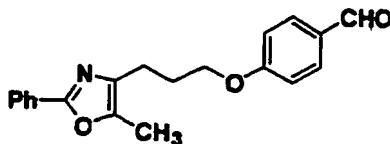


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中の上記C化合物 (670 mg、3.09ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (516 μL、3.71ミリモル) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (286 μL、3.71ミリモル) を加える。反応混合物をRTで30分間攪拌し、この時点で、TLC (hex/EtOAc=2:1) によって反応の終了がわかる。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) とH<sub>2</sub>O (40 mL) 間に分配する。有機相を塩水 (40 mL) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記D化合物 (910 mg、100%) を得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0505】

E.

【化521】



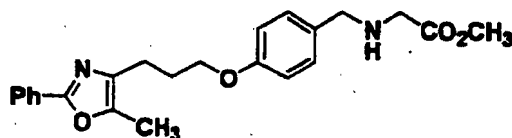
MeCN (12 mL) 中の上記D化合物 (380 mg、1.29ミリモル)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (188 mg、1.55ミリモル) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (214 mg、1.55ミリモル) の混合物を、油浴で17 h還流する。この時点で、HPLC/MSによると、出発上記D化合物の全てが消失する (しかし、かなりの量の加水分解副生成の上記C化合物が存在する)。反応液をRTに冷却し、■体沈殿物を濾去する。濾液を減圧濃縮し、EtOAc (60 mL)

とH<sub>2</sub>O (40 mL) 間に分配する。有機相を塩水 (40 mL) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗生成物を得る。この物質をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; hex/EtOAc = 4 : 1 ~ 1 : 2 の段階的勾配) に付して、上記C化合物 (100 mg、36%) に加えて、上記E化合物 (150 mg、36%) を油状物で得る。

【0506】

F.

【化522】

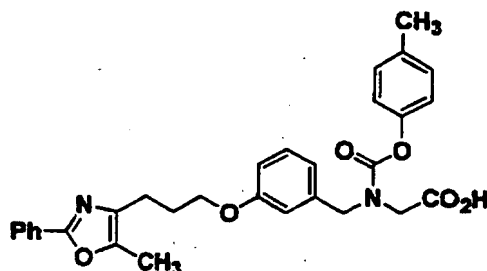


MeOH (5 mL) 中の上記E化合物 (150 mg、0.50ミリモル)、グリシン・メチルエステル塩酸塩 (75 mg、0.60ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (84 μL、0.60ミリモル) の混合物を、RTで6 h攪拌した後、NaBH<sub>4</sub> (50 mg) を用心して滴下する。反応混合物をRTで一夜攪拌した後、揮発分を減圧除去する。残渣をEtOAcとH<sub>2</sub>O間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記F化合物 (180 mg、97%) を油状物で得る。

【0507】

G.

【化523】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中の上記F化合物 (23 mg、0.060ミリモル)

、 $\text{Et}_3\text{N}$  ( $10\ \mu\text{L}$ 、 $0.66$ ミリモル) および4-トリルクロロホルメート ( $10\ \mu\text{L}$ 、 $0.066$ ミリモル) の混合物を、RTで2 h攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をTHF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ の溶液 (2:2:1混合物、 $1\ \text{mL}$ ) に溶解し、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ( $14\ \text{mg}$ 、 $0.33$ ミリモル) を加え、反応液をRTで2 h攪拌する。

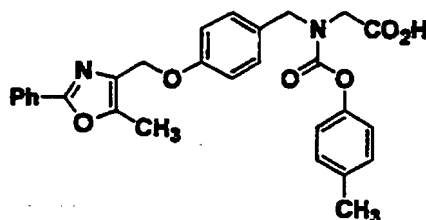
# 【0508】

揮発分を減圧除去し、残渣を水性 $1\ \text{M-HCl}$ と $\text{EtOAc}$ 間に分配する。有機抽出物を減圧濃縮し、残渣を分取HPLC [YMC ODS S5  $30\ \text{mm}\times 250\ \text{mm}$ カラム;  $40\%\ \text{B}/60\%\ \text{A}\sim 100\%\ \text{B}$ の25分連続勾配、 $100\%\ \text{B}$ で15分保持、ここで、溶剤A= $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$  ( $90:10:0.1$ ) および溶剤B= $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$  ( $90:10:0.1$ )、流速= $25\ \text{mL}/\text{分}$ ] で精製して、標記化合物を白色固体で得る ( $13\ \text{mg}$ 、2ステップにわたり $45\%$ )。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.3$

# 【0509】

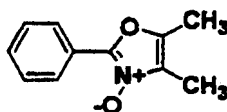
## 実施例541

## 【化524】



A.

## 【化525】



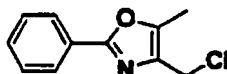
$\text{EtOAc}$  ( $150\ \text{mL}$ 、予め $\text{HCl}$ ガスで飽和にする) 中のベンズアルデヒド ( $23.8\ \text{g}$ 、 $234$ ミリモル) の溶液に、2,3-ブタンジオン・モノオキシム ( $25.0\ \text{g}$ 、 $234$ ミリモル) を一度に加え、得られる溶液をRTで1

2 h 攪拌する。分析HPLCによると、出発物質の全てが消失する。反応混合物を減圧濃縮して、上記A化合物を白色固体で得、これをそれ以上精製せずに、次工程に用いる。

【0510】

B.

【化526】

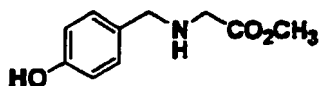


CHCl<sub>3</sub> (200 mL) 中の上記A化合物の溶液に、POCl<sub>3</sub> (30 mL、320ミリモル) を滴下する。反応液を50℃で12 h 攪拌し、次いで減圧濃縮する。褐色残渣をEtOAc (300 mL) と1 N水性NaOH間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O) に付して、上記B化合物 (41.5 g、86%) を明褐色固体で得る (分析HPLCおよび<sup>1</sup>H-NMR分析により、純度>95%)。

【0511】

C.

【化527】

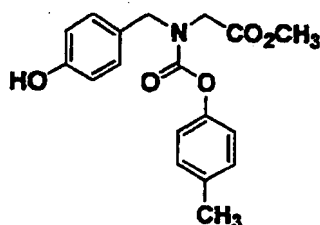


MeOH (200 mL) 中の4-ヒドロキシベンズアルデヒド (20 g、160ミリモル)、グリシン・メチルエステル塩酸塩 (22 g、180ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (25 mL、180ミリモル) の溶液を、RTで12 h 攪拌する。反応混合物を0℃に冷却し、NaBH<sub>4</sub> (9.0 g、240ミリモル) を滴下し、その間、反応温度を<RTに維持する。反応混合物を5 h 攪拌し、次いで減圧濃縮して粗上記C化合物を得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0512】

D.

## 【化528】

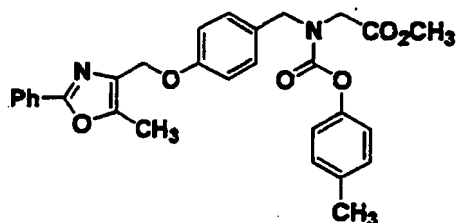


Et<sub>2</sub>O (300mL) およびH<sub>2</sub>O (200mL) 中の粗上記C化合物の溶液に、NaHCO<sub>3</sub> (20g、240ミリモル) を一度に加え、かつ4-トリルクロロホルメート (15mL、150ミリモル) を滴下する。二相反応混合物をRTで12h攪拌する。次いで水性相をEt<sub>2</sub>O (200mL×2) で抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水 (50mL×2) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc=3:1~1:1の段階的勾配) に付して、上記D化合物 (40.8g、2ステップにわたり76%) を油状物で得る。

## 【0513】

E.

## 【化529】



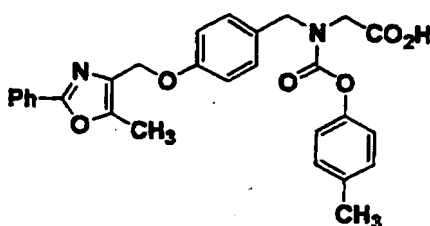
CH<sub>3</sub>CN (150mL) 中の上記B化合物 (14.5g、70ミリモル)、上記C化合物 (21.6g、67ミリモル) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18.4g、134ミリモル) の溶液を、80℃で12h攪拌する。反応液をRTに冷却し、揮発分を減圧除去する。褐色油状残渣をEtOAc (250mL) と塩水 (100mL) 間に分配する。水性層をEtOAc (100mL×3) で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc=3:1~1:1の段階的勾配)

に付して、上記D化合物 (23.6 g、71%) を無色油状物で得る。

【0514】

F.

【化530】



THF (200 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (120 mL) 中の上記D化合物 (23.6 g、47.4 ミリモル) および  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (4.0 g、95 ミリモル) の溶液を、RTで4 h 攪拌する。次いで反応混合物を水性1 N-HClでpH ~ 2に酸性化する。水性相をEtOAc (200 mL  $\times$  3) で抽出する。

【0515】

コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して油状残渣を得、これをEtOAcから再結晶して、標記化合物 (19.4 g、84%) を白色固体で得る。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487.23$

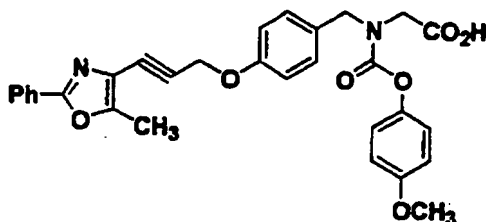
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ 、400 MHz) :  $\delta$  2.32 (s、3H)、2.46 (s、3H)、3.99 & 4.04 (2 s、2H)、4.47 & 4.54 (2 s、2H)、5.01 および 5.00 (2 s、2H)、6.99 (d、 $J=8.4$  Hz、2H)、7.05 (m、2H)、7.17 (d、 $J=8.4$  Hz、2H)、7.31 (m、2H)、7.49 (m、3H)、8.01 (m、2H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz) :  $\delta$  2.31 (s、3H)、2.44 (s、3H)、4.00 (s、2H)、4.55 (2 s、2H)、5.00 (2 s、2H)、6.99 (m、4H)、7.13 (m、2H)、7.21 (d、 $J=8.8$  Hz、2H)、7.31 (m、2H)、7.44 (s、3H)、8.01 (s、2H)

【0516】

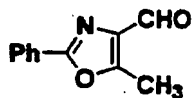
実施例 542

## 【化531】



A.

## 【化532】

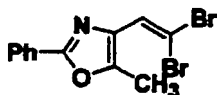


トルエン (10 mL) 中の2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-酢酸 (470 mg、2.17ミリモル、Maybridge)、ピリジン・N-オキシド (830 mg、8.74ミリモル) および無水酢酸 (350 mg、3.57ミリモル) の混合物を、90℃で12 h加熱し、次いで減圧濃縮する。次いで残渣をEtOAcと1M水性HCl間に分配する。有機相を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>、塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して暗褐色油状物を得る。この物質をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; hex/EtOAc=4:1) に付して、上記A化合物 (143 mg、35%) を油状物で得る。

## 【0517】

B.

## 【化533】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中の上記A化合物 (600 mg、3.21ミリモル) およびPh<sub>3</sub>P (3.37 g、12.9ミリモル) の0℃溶液に、CBr<sub>4</sub> (2.13 g、6.4ミリモル) /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) の溶液を滴下する。溶液を0℃で2 h攪拌し、次いでRTに加温し、RTで一夜攪拌する。揮発分を

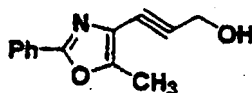
減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc＝85：15）

に付して、上記B化合物（1.08 g、98%）を淡黄色■体で得る。

【0518】

C.

【化534】

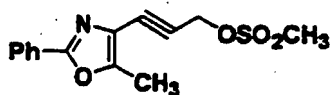


THF（60 mL）中の上記B化合物（1.12 g、3.26ミリモル）の－7.8℃溶液に、n-ブチルリチウム（1.6 Mヘキサン溶液、4.2 mL、6.72ミリモル）を25分にわたって滴下し、その間、内部温度を $\leq -71^{\circ}\text{C}$ に維持する。反応液を－78℃で1 h攪拌し、次いで0℃にゆっくりと加温する。次いでパラホルムアルデヒド（305 g）を一度に加え、反応液を0℃で3 h攪拌し、次いで飽和水性NH<sub>4</sub>Clで反応を抑える。水性相をEtOAcで2回抽出し、コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）し、減圧濃縮して暗色油状物を得る。この物質をクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>；hex／EtOAc＝3：2）に付して、上記C化合物（466 mg、67%）を黄色■体で得る。

【0519】

D.

【化535】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の上記C化合物（466 mg、2.19ミリモル）およびEt<sub>3</sub>Nの0℃溶液に、メタンスルホニルクロリド（190  $\mu\text{L}$ 、2.45ミリモル）を滴下し、反応液を0℃で1 h攪拌する。次いで混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と冷1 M水性HCl 間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）し、減圧濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>；hex／EtOAc＝

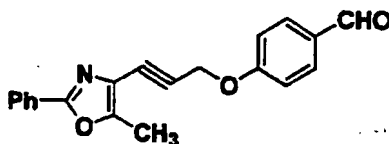


3 : 2) 付して、上記D化合物 (533mg、84%) をオフホワイト■体で得る。

【0520】

E.

【化536】

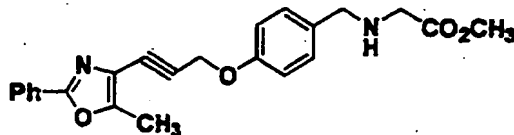


CH<sub>3</sub>CN (13mL) 中の上記D化合物 (198mg、0.68ミリモル)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (96mg、0.79ミリモル) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141mg、1.02ミリモル) の混合物を、70℃で3h加熱し、次いでRTで一夜攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をEtOAcと1M水性NaOH間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗上記E化合物 (190mg、88%) を黄色油状物で得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0521】

F.

【化537】



DCE (15mL) 中の上記E化合物 (123mg、0.39ミリモル)、グリシン・メチルエステル塩酸塩 (248mg、1.98ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (600μL、4.3ミリモル) の混合物を、RTで15分間攪拌後、NaBH(OAc)<sub>3</sub>H (262mg、1.2ミリモル) を一度に加える。反応液をRTで16h攪拌した後、さらにNaBH(OAc)<sub>3</sub>H (200mg、0.94ミリモル) を加える。

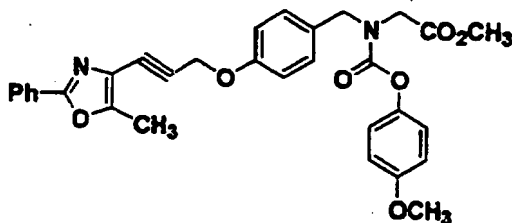
## 【0522】

攪拌を3 h続けた後、さらに $\text{NaBH}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}$  (200 mg、0.94ミリモル)を加える。反応液をRTで48 h攪拌した後、上記E化合物の全てが消失する。反応混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ と水性 $\text{NaHCO}_3$ 間に分配する。水性相を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で2回抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、減圧濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{hex}/\text{EtOAc}=1:1\sim 2:3$ の段階的勾配)に付して、上記F化合物(120 mg、79%)を無色油状物で得、これを放置したまま化せしめる。

## 【0523】

G.

## 【化538】

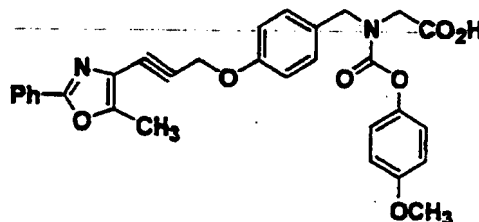


$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中の上記F化合物 (180 mg、0.46ミリモル) およびピリジン (100  $\mu\text{L}$ 、1.24ミリモル) の溶液に、4-メトキシフェニル・クロロホルメート (105  $\mu\text{L}$ 、0.71ミリモル)を加える。反応液をRTで3.5 h攪拌し、次いで水性 $\text{NaHCO}_3$ と $\text{EtOAc}$ 間に分配する。水性相を $\text{EtOAc}$ で2回抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、減圧濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{hex}/\text{EtOAc}=3:2$ )に付して、上記G化合物(232 mg、93%)を無色油状物で得る。

## 【0524】

H.

## 【化539】

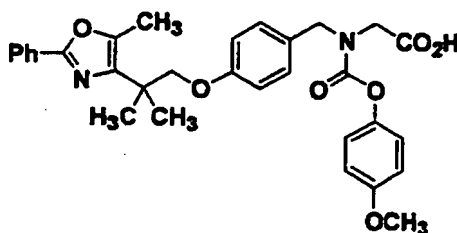


THF/H<sub>2</sub>O (5:1混合物、12 mL) 中の上記G化合物 (232 mg、0.43ミリモル) の溶液に、LiOH・H<sub>2</sub>O (1.3ミリモル) を加える。溶液をRTで一夜攪拌し、次いで水性1M-HClで酸性化し、EtOAcで2回抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。粗生成物を分取HPLC [YMC S5 ODS 30×7.5 mmカラム; 流速=20 mL/分、B/A (70:30) ~100%Bの連続勾配、ここで、溶剤A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (160 mg、71%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 527.2

【0525】

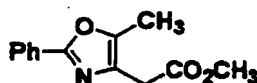
実施例543

【化540】



A.

【化541】



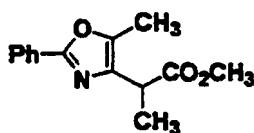
MeOH (60 mL) 中の5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル酢酸 (4.0 g、18ミリモル) および濃HCl (2 mL) の溶液を、一夜加

熱還流する。揮発分を減圧除去し、残渣を $\text{H}_2\text{O}$ と $\text{EtOAc}$ 間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、減圧乾燥して粗上記A化合物を、無色油状物で得(4.00g、94%)、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0526】

B.

【化542】

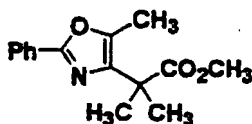


LDAの $-78^\circ\text{C}$ 溶液(ヘプタン/THFの2.0M溶液、15.0mL、30ミリモル、Aldrich)に、THF(6mL)中の上記A化合物(2.3g、10ミリモル)の溶液とHMPA( $500\mu\text{L}$ 、2.9ミリモル)を連続して滴下する。溶液を $-78^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した後、沃化メチル( $1.87\text{mL}$ 、30ミリモル)を滴下する。溶液を $-78^\circ\text{C}$ で1h攪拌し、次いで $0^\circ\text{C}$ に加熱せしめ、 $0^\circ\text{C}$ で1h攪拌する。反応溶液を飽和水性 $\text{NH}_4\text{Cl}$ と $\text{EtOAc}$ 間に分配する。水性相を $\text{EtOAc}$ (50mL $\times$ 2)で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、減圧濃縮して粗上記B化合物(1.90g、78%)を無色油状物で得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0527】

C.

【化543】



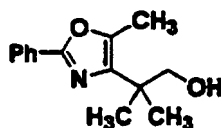
LDAの $-78^\circ\text{C}$ 溶液(ヘプタン/THF中2.0M、7.0mL、14ミリモル、Aldrich)に、THF(5mL)中の上記B化合物(1.8g、7.3ミ

リモル)の溶液と、HMPA (500  $\mu$ L、2.9ミリモル)を連続して滴下する。溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ で1h攪拌、次いで沃化メチルの溶液(1mL、11ミリモル)を滴下する。溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ で1h攪拌し、次いで $0^{\circ}\text{C}$ に加温せしめ、 $0^{\circ}\text{C}$ で1h攪拌する。次に反応溶液を飽和水性 $\text{NH}_4\text{Cl}$ とEtOAc間に分配する。水性相をEtOAc (50mL $\times$ 2)で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、減圧濃縮する。粗生成物を、別の反応からの生成物(670mgの上記B化合物から)とコンバインし、クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ ;ヘキサン/EtOAc=9:1)に付して、上記C化合物(2.60g、95%)を無色油状物で得る。

【0528】

D.

【化544】

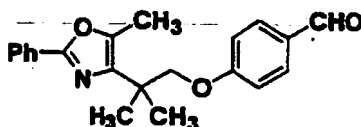


THF (3mL) 中の上記C化合物 (1.2g、4.63ミリモル) の $-78^{\circ}\text{C}$ 溶液に $\text{N}_2$ 雰囲気下、 $\text{LiAlH}_4$ 溶液 (1.0M-THF溶液、1.0mL)を滴下する。反応液を $-78^{\circ}\text{C}$ で1h攪拌し、次いで $0^{\circ}\text{C}$ に加温し、 $0^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌する。1M水性酒石酸カリウム・ナトリウム、次いで $\text{H}_2\text{O}$ を用心して加え、反応を抑える。水性相をEtOAcで抽出する。コンバインした有機抽出物を $\text{H}_2\text{O}$ で洗い、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、減圧濃縮して粗上記D化合物 (1.01g、94%)を油状物で得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0529】

E.

【化545】

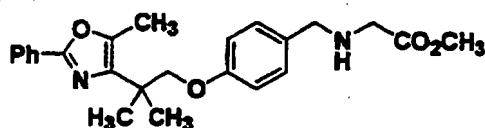


THF (10 mL) 中の上記D化合物 (700 mg、3.0ミリモル)、Ph<sub>3</sub>P (1.2 g、4.6ミリモル) および4-ヒドロキシベンズアルデヒド (406 mg、3.3ミリモル) の80℃溶液に、DEAD (720 μL) を5分にわたり2回に分けて加える。溶液を80℃で1 h攪拌し (出発物質がなお残存)、次いで減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 9 : 1 ~ 5 : 1の段階的勾配) に付して、上記E化合物 (160 mg、16%) を得る。

【0530】

F.

【化546】

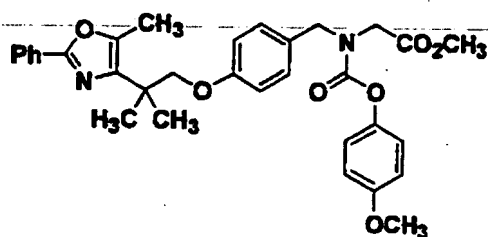


MeOH (30 mL) 中の上記E化合物 (250 mg、0.75ミリモル)、グリシン・メチルエステル塩酸塩 (141 mg、1.13ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (157 μL、1.13ミリモル) の溶液を、RTで一夜攪拌する。過剰のNaBH<sub>4</sub> 固体を用心して加え、反応液をRTで1 h攪拌し、次いで減圧濃縮する。残渣をH<sub>2</sub>OとEtOAc間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗上記F化合物 (300 mg、98%) を得、これをそれ以上精製せずに次反応に用いる。

【0531】

G.

【化547】

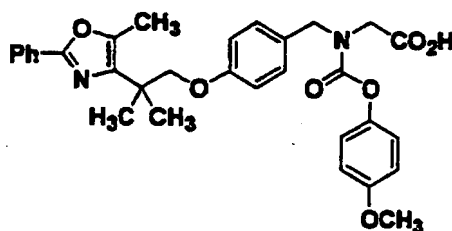


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中の上記F化合物 (150mg、0.37ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (51μL、0.37ミリモル) の0℃溶液に、4-メトキシフェニル・クロロホルメート (55μL、0.37ミリモル) を加える。反応液をRTに加温し、RTで2h攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 5 : 1) に付して、上記G化合物 (130mg、63%) を得る。

【0532】

H.

【化548】

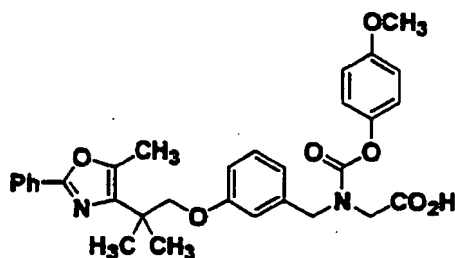


H<sub>2</sub>O/THF/MeOH (1 : 2 : 2 混合物、2mL) 中の上記G化合物 (130mg) およびLiOH・H<sub>2</sub>O (39mg) の溶液を、RTで2h攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を1.0M水性HClで酸性化し、次いでEtOAcで抽出する。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して残渣を得、これを分取HPLC [YMC S5 ODS逆相C18、30×250mmカラム ; 流速 = 25mL/分、50%A/B ~ 100%Bの20分連続勾配、ここで、溶剤A = H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90 : 10 : 0.1)、溶剤B = MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90 : 10 : 0.1)] で精製し、次いでジオキサンから凍結乾燥して標記化合物 (58mg、46%) を白色凍結乾燥物で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 545.4

【0533】

実施例544

【化549】

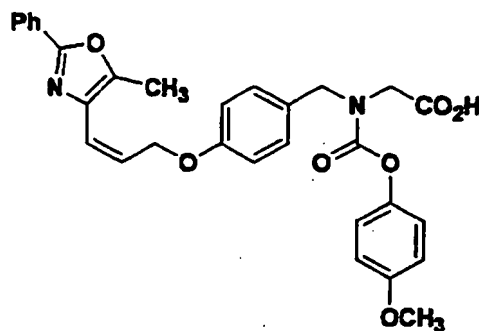


実施例543/E化合物の製造において、4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに3-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いる以外は、実施例543に類する方法で、標記化合物を製造する。  $[M+H]^+ = 545.4$

【0534】

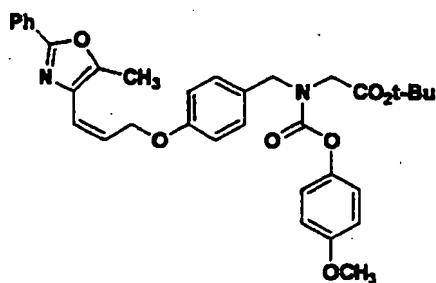
実施例545

【化550】



A.

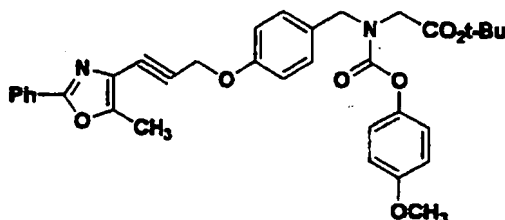
【化551】



MeOH (8 mL) 中の式：



## 【化552】



のアセチレン化合物 (38mg、0.065ミリモル) (グリシン・メチルエステル塩酸塩の代わりにグリシン・t-ブチルエステル塩酸塩を用い、実施例542/G化合物と同様にして合成)、キノリン (80mg、0.62ミリモル) および Lindlarの触媒 (8mg、Pd/CaCO<sub>3</sub>、Aldrich) の混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気下 0℃にて20分間攪拌する。

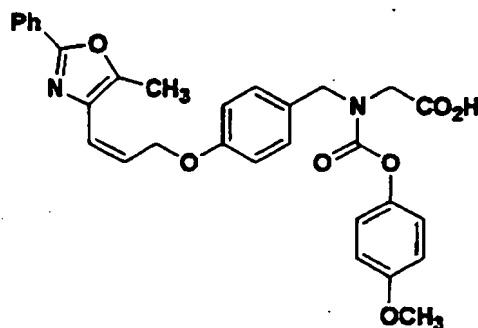
## 【0535】

さらに、Lindlarの触媒 (8mg、Pd/CaCO<sub>3</sub>、Aldrich) を加え、H<sub>2</sub> 雰囲気下 0℃で25分間の攪拌を続けた後、反応が終了する。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 20×100mmカラム; 流速=20mL/分、B/A (80:20) ~100%Bの20分連続勾配、ここで、A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、上記A化合物 (22mg、56%) を無色油状物で得る。

## 【0536】

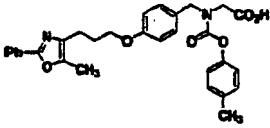
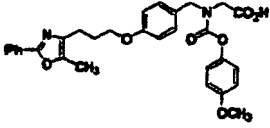
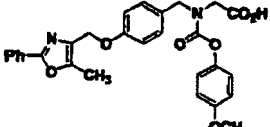
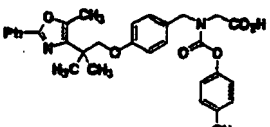
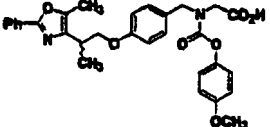
B.

## 【化553】



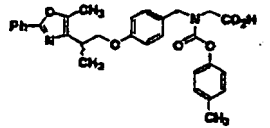
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5mL) 中の上記A化合物 (3mg、0.005ミリモル) の溶



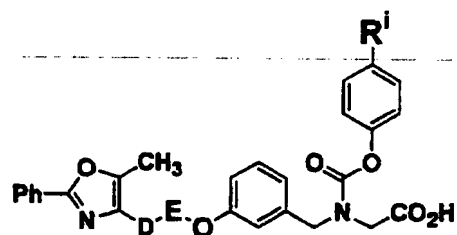
Example No.	式	[M+H] <sup>+</sup>
546		515.4
547		531.3
548		503.3
549		529.4
550		531.2

【0539】

【化556】

Example No.	式	[M+H] <sup>+</sup>
551		515.2

【化557】



【0540】

【化558】

Example No.	式	[M+H] <sup>+</sup>
552		531.3
553		487.3
554		503.3
555		527.2

【0541】

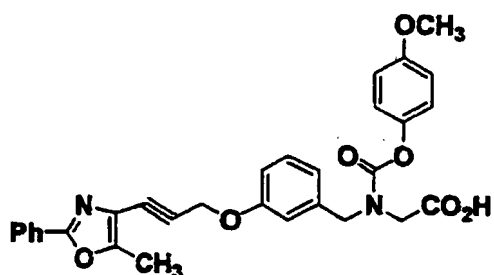
【化559】

Example No.	式	$[M+H]^+$
556		511.4

【0542】

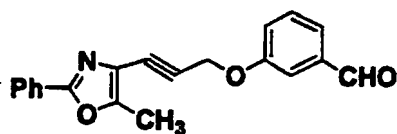
実施例555

【化560】

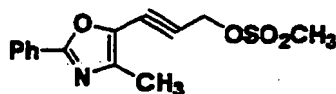


A.

【化561】

CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中の式:

【化562】



のメシレート (124 mg、0.43 ミリモル)、3-ヒドロキシベンズアルデヒド (62 mg、0.51 ミリモル) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94 mg、0.68 ミリモル) の混合物を、70℃で48 h 加熱する。反応液を RT に冷却し、EtOAc を加え、混合物を aq 1 M-NaOH および塩水で洗う。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

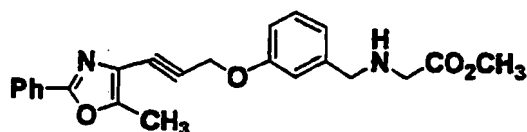
し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; hex/EtOAc=4 :

1) に付して、上記A化合物 (71mg、52%) を無色油状物で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 318.2

【0543】

B.

【化563】

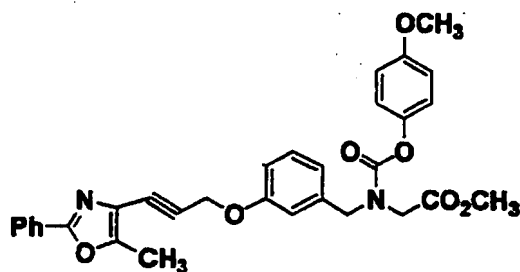


1,2-ジクロロエタン (10mL) 中の上記A化合物 (71mg、0.22ミリモル)、グリシンHCl (140mg、1.11ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (0.3mL、2.16ミリモル) の混合物に、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (150mg) を加える。RTで16h攪拌後 (反応未終了)、さらにNaBH(OAc)<sub>3</sub> (150mg) を加える。さらに3h後に、最終のNaBH(OAc)<sub>3</sub> の添加 (150mg、トータル2.12ミリモル) を行ない、反応液をRTで48h攪拌する。この時点で反応は終了し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> を加え、水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で2回抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; hex/EtOAc=4 : 6) に付して、上記B化合物 (81mg、93%) を無色油状物で得る。

【0544】

C.

【化564】

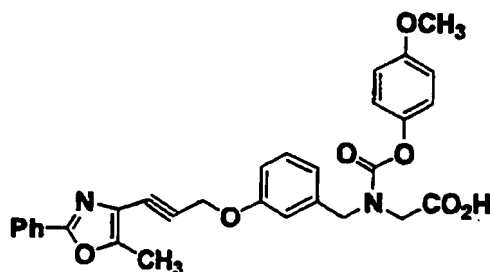


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中の上記B化合物 (10 mg、0.026ミリモル) の溶液に、ピリジン (10 μL、0.12ミリモル) および4-メトキシフェニル・クロロホルメート (10 μL、0.067ミリモル) (それぞれ0.1 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中) を連続して加える。反応液をRTで16 h 攪拌し、次いで水性1 N-HCl とEtOAc間に分配する。有機相を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 30×75 mmカラム; 流速=20 mL/分、A/B (70:30) ~100% Bの連続勾配、ここで、溶剤A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製して、上記C化合物 (9 mg、65%) を得る。

【0545】

D.

【化565】

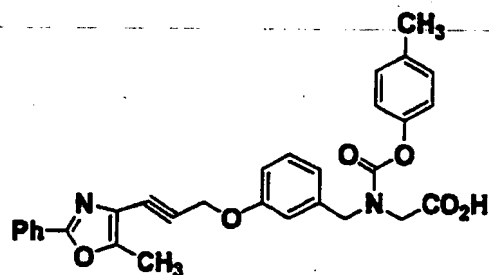


THF/H<sub>2</sub>O (2:1、3 mL) 中の上記C化合物 (9 mg、0.017ミリモル) の溶液に、LiOH (6 mg、0.14ミリモル) を加える。溶液をRTで4 h 攪拌し、次いで過剰の1 M-HCl (aq) で酸性化する。溶液をEtOAc (5 mL × 2) で抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。粗生成物を上記と同じ条件の分取HPLCで精製して、標記化合物 (6 mg、68%) を無色フィルム状で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 527.2

【0546】

実施例556

【化566】

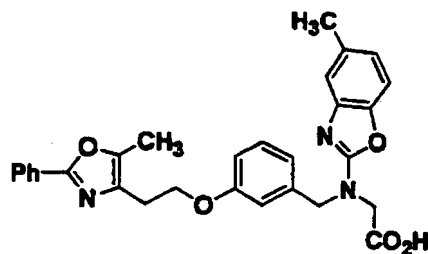


実施例555/B化合物から、実施例555化合物と同じ様にして、標記化合物を合成する。4-メチルクロロホルメートによるアシル化（HPLC精製後67%）、次いでLiOH加水分解を行って、標記化合物（5mg、HPLC精製後57%）を得る。 $[M+H]^+ = 511.4$

【0547】

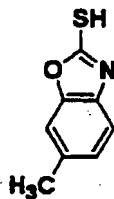
実施例557

【化567】



A.

【化568】



2-アミノ-5-クレゾール（5.0g、40ミリモル）、KOH（3.2g、57ミリモル）の溶液を、EtOH（50mL）およびCS<sub>2</sub>（40mL）中、8h還流した後、反応混合物を減圧濃縮する。残渣をaq 1M-HCl（100mL）とEtOAc（200mL）間に分配する。有機相を水（100mL×2）で洗い、乾燥

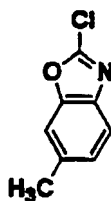


( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して上記A化合物 (4.0g、60%) を白色粉末で得る。

【0548】

B.

【化569】

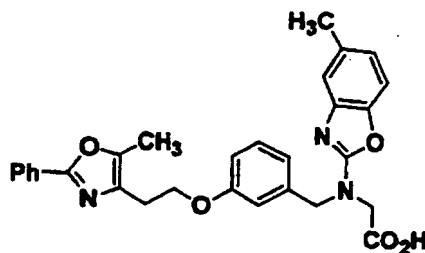


トルエン (150mL) 中の上記A化合物 (3.2g、19ミリモル) およびPCl<sub>5</sub> (3.75g、19ミリモル) の溶液を、2h加熱還流する。反応混合物を水および水性NaHCO<sub>3</sub>で連続して洗い、次いで乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して上記B化合物 (4.0g) を粗油状物で得る。この物質をそれ以上精製せずに、次工程に用いる。

【0549】

C.

【化570】



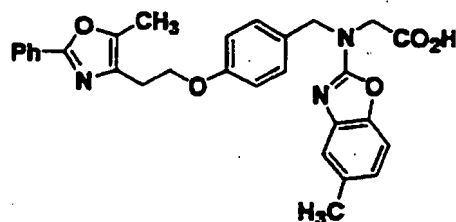
THF (5mL) 中の1,3-ベンジルグリシン・アミノエステル (150mg、0.39ミリモル)、上記B化合物 (100mg、0.59ミリモル) およびトリエチルアミン (0.2mL、1.98ミリモル) の溶液を、シールチューブ中100℃で4日間加熱する。この時点でLC/MSにより、出発物質全ての消失が認められる。水性LiOH (1M溶液、0.5mL) を加え、溶液をRTで5h攪拌する。混合物を減圧濃縮して、油状物を得、これを分取HPLC (実施例495の場合

と同様)で精製して、標記化合物(72mg、37%)を■体で得る。

【0550】

実施例558

【化571】

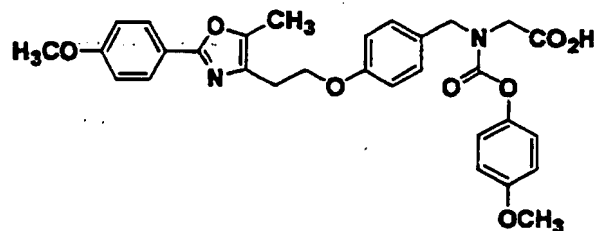


THF (5mL) 中の1,4-ベンジルグリシン・アミノエステル(50mg、0.13ミリモル)、実施例557/B化合物(100mg、0.59ミリモル)およびトリエチルアミン(0.2mL、1.98ミリモル)の溶液を、シールチューブ中100℃で4日間加熱する。この時点でLC/MSにより、出発物質全ての消失が認められる。水性LiOH(1M溶液、0.5mL)を加え、溶液をRTで5h搅拌する。混合物を減圧濃縮して、油状物を得、これを分取HPLC(実施例495の場合と同様)で精製して、標記化合物(26mg、40%)を■体で得る。

【0551】

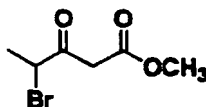
実施例559

【化572】



A.

【化573】

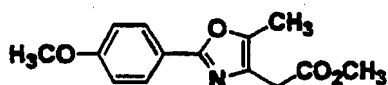


$\text{CHCl}_3$  (40 mL) 中のメチルプロピオニルアセテート (4.6 g、35 ミリ  
 モル) の溶液に、 $\text{CHCl}_3$  (10 mL) 中の  $\text{Br}_2$  (5.6 g、35 ミリモル) の溶  
 液を滴下し、得られる混合物を  $0^\circ\text{C}$  で 0.5 h 攪拌する。反応液を RT に加温し  
 、次いで混合物に空気を 1 h 吹き込む。揮発分を減圧除去して、油状残渣を得、  
 これを EtOAc (100 mL) と飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  間に分配する。有機相を塩  
 水で洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮して粗上記 A 化合物 (7.4 g、収率  
 $>95\%$ 、純度  $>90\%$ ) を油状物で得、これをそれ以上精製せずに次反応に用  
 いる。

【0552】

B.

【化574】

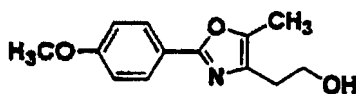


上記 A 化合物 (1.5 g、7.2 ミリモル) および 4-メトキシベンズアミド (1.0 g、6.6 ミリモル) の混合物を、 $100^\circ\text{C}$  で 2.5 h 加熱する。反応混合物をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; 5% アセトン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に付して、上記 B 化合物 (0.57 g、33%) を得る。

【0553】

C.

【化575】



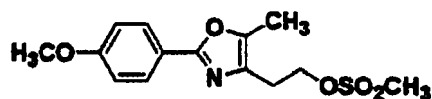
THF (10 mL) 中の上記エステル (0.57 g、2.3 ミリモル) の溶液に、  
 $\text{LiAlH}_4$  (1M-THF 溶液、2.5 mL、2.5 ミリモル) を 10 分にわたり滴  
 下し、反応液を RT で 0.5 h 攪拌する。数滴の水を加えて反応を抑え、次いで  
 EtOAc (50 mL) と塩水 (10 mL) 間に分配する。有機相を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$   
 ) し、減圧濃縮して上記 C 化合物 (0.52 g、 $>95\%$ ) を油状物で得、これを

それ以上精製せずに以下の反応に用いる。

【0554】

D.

【化576】

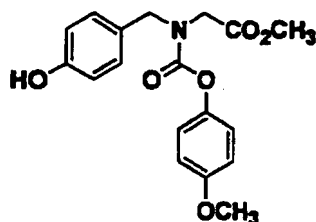


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中の上記C化合物 (0.52 g、2.3ミリモル)、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (0.25 mL、3.3ミリモル) およびEt<sub>3</sub>N (0.5 mL、3.6ミリモル) の混合物を、RTで12 h 攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; 4%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) に付して、上記D化合物 (0.61 g、2ステップにわたり85%) を無色油状物で得る。

【0555】

E.

【化577】

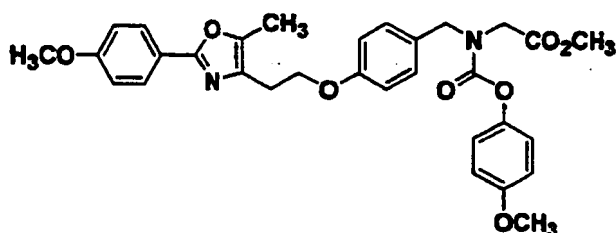


ジオキサン/H<sub>2</sub>O (1:1混合物、10 mL) 中の粗実施例541/C化合物 [4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.0 g、16ミリモル) およびグリシン・メチルエステル塩酸塩 (2.3 g、18ミリモル) を用いて合成] の混合物に、NaHCO<sub>3</sub> (2.5 g、30ミリモル; 一度に) と4-メトキシフェニル・クロロホルメート (2.0 mL、14ミリモル; 滴下) を連続して加える。反応液をRTで12 h 攪拌し、次いでEtOAc (150 mL×4) で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; 3%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) に付して、上記E化合物 (2.4 g、44%) を無色油状物で得る。

【0556】

F.

【化578】

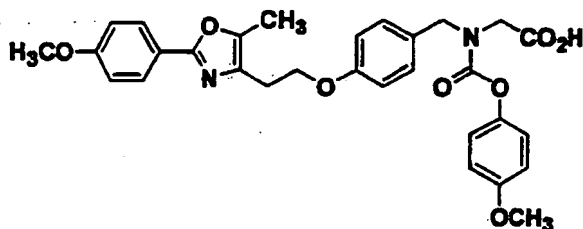


DMF (3 mL) 中の上記E化合物 (86 mg、0.25 ミリモル)、上記D化合物 (60 mg、0.20 ミリモル) および  $K_2CO_3$  (50 mg、3.7 ミリモル) の混合物を、80℃で12 h加熱する。反応液をRTに冷却し、濾過する。揮発分を減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー ( $SiO_2$  ; ヘキサン/EtOAc=7 : 3) に付して、標記化合物 (41 mg、36%) を無色油状物で得る。

【0557】

G.

【化579】

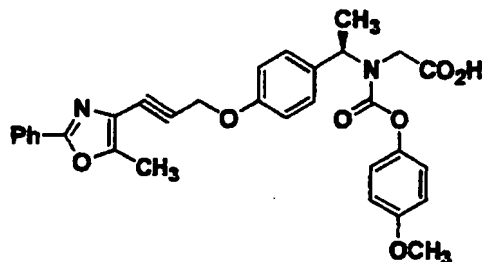


THF/ $H_2O$  (2 : 1 混合物、2 mL) 中の上記F化合物 (41 mg、0.071 ミリモル) の溶液を、RTで2 h攪拌する。反応混合物を1 M水性HClでpH ~2に酸性化し、次いでEtOAcで抽出する。コンバインした有機抽出物を減圧濃縮し、残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS 30×250 mmカラム ; 流速=25 mL/分、50%A/50%B~100%Bの30分連続勾配、ここで、溶剤A= $H_2O$ /MeOH/TFA (90 : 10 : 0.1)、溶剤B=MeOH/ $H_2O$ /TFA (90 : 10 : 0.1)] で精製して、標記化合物 (17 mg、40%) を無色油状物で得る。  $[M+H]^+ = 547.23$

【0558】

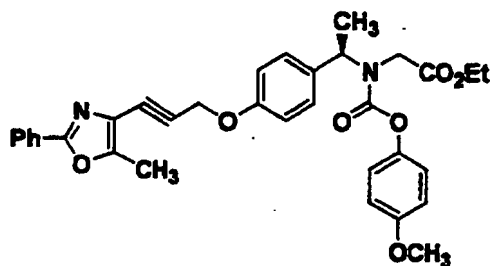
実施例560

【化580】

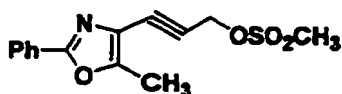


A.

【化581】

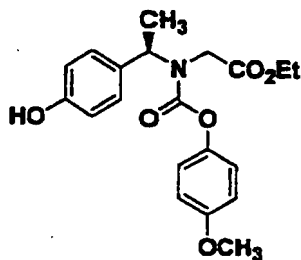
CH<sub>3</sub> CN (1 mL) 中の式:

【化582】



のメシレート (18 mg、0.061 ミリモル)、式:

【化583】



のエステル [実施例503/B化合物の合成に記載、50 mg、0.13 ミリモル]  
 ]、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 mg、0.34 ミリモル) の混合物を、70℃で24 h加熱

する。さらに $K_2CO_3$  (30mg) および $CH_3CN$  (1mL) を加え、混合物を75℃で48h加熱する。

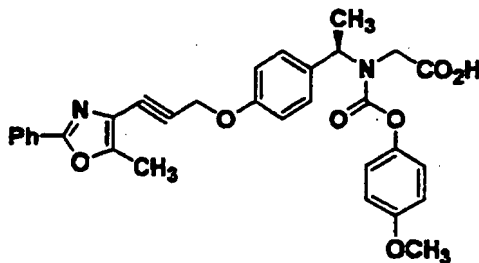
# 【0559】

反応液をRTに冷却し、EtOAcを加え、混合物をaq 1M-NaOHおよび塩水で洗う。有機相を乾燥( $Na_2SO_4$ )し、減圧濃縮して粗生成物を得る。これを分取HPLC [YMC S5 ODS 50×75mmカラム; B/A (70:30) ~100%Bの連続勾配、ここで、A= $H_2O$ /MeOH/TFA (90:10:0.1)、B=MeOH/ $H_2O$ /TFA (90:10:0.1)] で精製して、上記A化合物 (1.3mg、35%) を無色油状物で得る。

# 【0560】

B.

# 【化584】

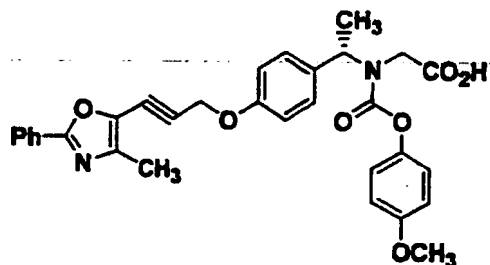


THF/ $H_2O$  (2:1、1.5mL) 中の上記A化合物 (12mg、0.021ミリモル) の溶液に、LiOH (8mg、0.19ミリモル) を加える。溶液をRTで24h攪拌し、次いで過剰の1M-HCl (aq) で酸性化する。溶液をEtOAc (5mL×2) で抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥( $Na_2SO_4$ )し、減圧濃縮する。粗生成物を上記と同じ条件の分取HPLCで精製して、標記化合物 (6.4mg) を無色フィルム状で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 541.3

# 【0561】

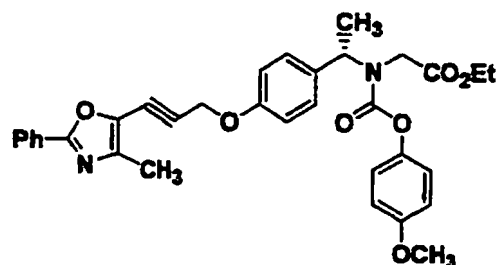
実施例561

# 【化585】

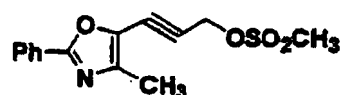


A.

【化586】

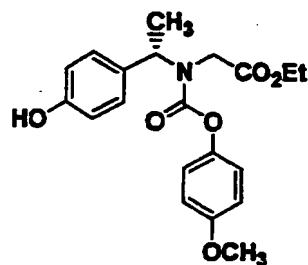
CH<sub>3</sub>CN (1mL) 中の式：

【化587】



のメシレート (18mg、0.061ミリモル)、式：

【化588】



のフェノール化合物 (50mg、0.13ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17mg、0.34ミリモル) の混合物を、75℃で48h加熱する。反応液をRTに冷却し、EtOAcを加え、混合物をaq 1M-NaOHおよび塩水で洗う。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して粗生成物を得る。これを分取HPLC [YMC S5 ODS 50×75mmカラム; B/A (70:30) ~100%Bの連

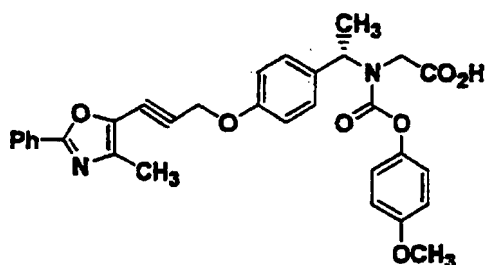


続勾配、ここで、A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1) で精製して、上記A化合物 (13mg、35%) を無色油状物で得る。

【0562】

B.

【化589】

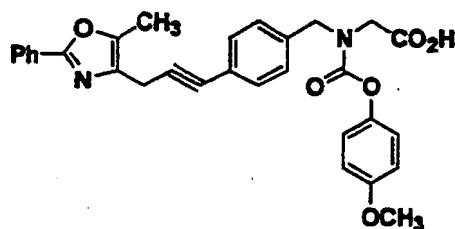


THF/H<sub>2</sub>O (2:1、1.5mL) 中の上記A化合物 (12mg、0.021ミリモル) の溶液に、LiOH (8mg、0.19ミリモル) を加える。溶液をRTで24h攪拌し、次いで過剰の1M-HCl (aq) で酸性化する。溶液をEtOAc (5mL×2) で抽出する。コンバインした有機抽出物を塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。粗生成物を上記同じ条件の分取HPLCで精製して、標記化合物を得る。[M+H]<sup>+</sup> = 541.3

【0563】

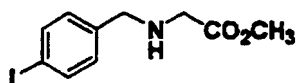
実施例562

【化590】



A.

【化591】

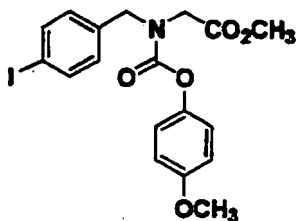


MeOH (15 mL) 中の4-ヨードベンズアルデヒド (1.0 g、4.31ミリモル)、グリシン・メチルエステル塩酸塩 (0.65 g、5.17ミリモル) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.50 g、4.95ミリモル) の溶液を、RTで4 h 攪拌する。混合物を0℃に冷却し、 $\text{NaBH}_4$  (230 mg、6.0ミリモル) / MeOHの溶液を滴下する。混合物をRTに加温し、RTで一夜攪拌する。揮発分を減圧除去し(加熱せず)、残渣をaq.  $\text{NaHCO}_3$  とEtOAc間に分配する。水性相をEtOAcで3回抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮して上記A化合物を油状物で得る。この物質をそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0564】

B.

【化592】

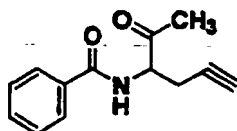


$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の粗上記A化合物および  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.80 g、8.00ミリモル) の溶液に、4-メトキシフェニル・クロロホルメート (0.93 g、5.00ミリモル) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の溶液を加える。反応混合物をRTで一夜攪拌し、次いで飽和aq.  $\text{NaHCO}_3$  とEtOAc間に分配する。水性相をEtOAcで2回抽出し、コンバインした有機抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮して残渣を得、これをクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ; hex/EtOAc=3:1) に付して、上記B化合物 (1.2 g、61%) を油状物で得る。

【0565】

C.

【化593】

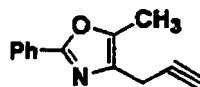


ピリジン (20 mL、247 ミリモル) 中の DL-プロパルジル・グリシン (3.0 g、26.5 ミリモル) の 0℃ 溶液に、塩化ベンゾイル (3.73 g、26.5 ミリモル) を滴下する。溶液を RT に加温し、RT で 1 h 撹拌する。無水酢酸 (10 mL) を加え、混合物を 90℃ で 2 h 撹拌する。反応混合物を H<sub>2</sub>O (35 mL) で希釈し、EtOAc で 3 回抽出し、コンバインした有機抽出物を水性 1 N-HCl、H<sub>2</sub>O、水性 NaHCO<sub>3</sub>、最後に水で洗う。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; hex/EtOAc = 5 : 1 ~ 3 : 1 の段階的勾配) に付して、上記 C 化合物 (1.0 g、17%) をオレンジ色固体で得る。

【0566】

D.

【化594】

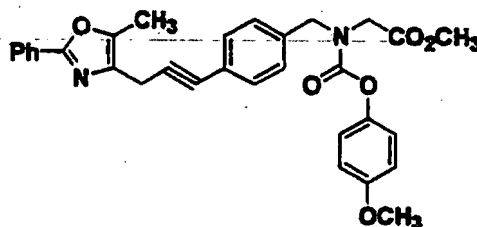


シールチューブ内の上記 C 化合物 (1.0 g、4.65 ミリモル)、無水トリフルオロ酢酸 (3 mL) および TFA (3 mL) の溶液を、40℃ で 8 h 加熱する。揮発分を減圧除去し、残渣を EtOAc (50 mL) に溶解する。溶液を飽和 aq NaHCO<sub>3</sub> で繰返し洗い (全ての酸が有機相から取除かれるまで)、次いで塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> ; hex/EtOAc = 6 : 1) に付して、上記 D 化合物 (800 mg、87%、HPLC による純度 > 98%) を油状物で得る。

【0567】

E.

【化595】

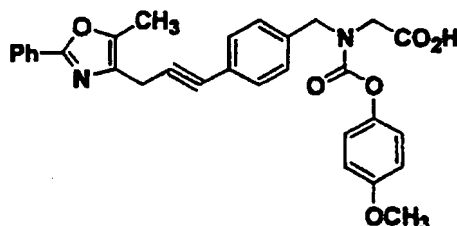


ジエチルアミン (2 mL) 中の上記D化合物 (100 mg、0.507ミリモル)、上記B化合物 (254 mg、0.558ミリモル)、CuI (2 mg、0.01ミリモル) および $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (4 mg、0.005ミリモル) の混合物を、 $\text{N}_2$  下 RTで3 h 攪拌する。この時点でHPLC/MSにより、全ての出発物質が消失し、所望生成物に相当するピークの存在が認められる。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  ; hex/EtOAc = 5 : 1 ~ 2 : 1 の段階的勾配) に付して、上記E化合物 (200 mg、75%) を油状物で得る。

【0568】

F.

【化596】

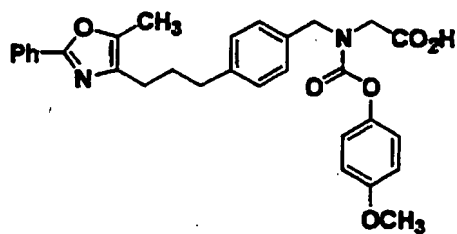


HOAc/濃HCl (10 : 1 溶液、1 mL) 中の上記E化合物 (20 mg、0.038モル) の溶液を、45℃で一晩攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS逆相カラム; 30×250 mmカラム; 流速=25 mL/分、A/B (50 : 50) ~ 100% Bの30分連続勾配、ここで、溶剤A =  $\text{H}_2\text{O}$ /MeOH/TFA (90 : 10 : 0.1)、溶剤B = MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /TFA (90 : 10 : 0.1)] で精製して、標記化合物 (6.8 mg、35%) を凍結乾燥物で得る。  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511.2$

【0569】

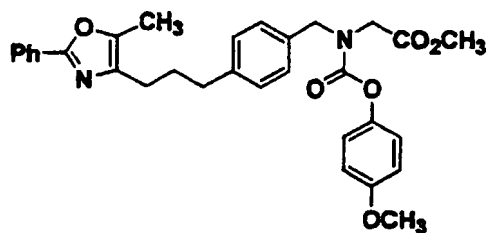
## 実施例 563

## 【化597】



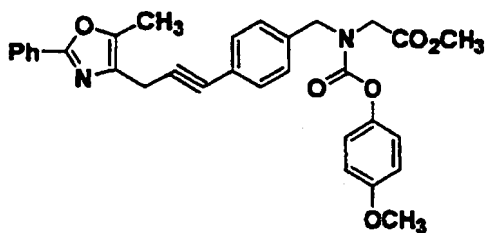
A.

## 【化598】



MeOH (5 mL) 中の式：

## 【化599】

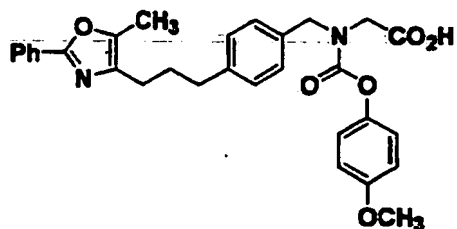


の実施例 562 / E 化合物 (38 mg、0.072 ミリモル) の溶液を、H<sub>2</sub> 雰囲気下 10% Pd/C 触媒 (10 mg) の存在で、RT にて 2 h 攪拌する。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して、上記 A 化合物 (35 mg、92%) を油状物で得る。

## 【0570】

B.

## 【化600】

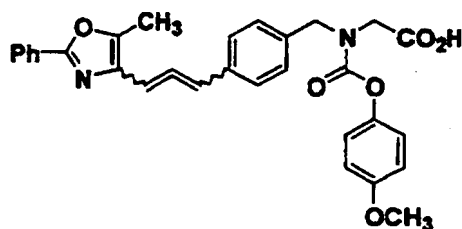


水性LiOH (1M溶液、1mL) およびTHF (5mL) 中の上記A化合物 (35mg、0.066ミリモル) の溶液を、RTで2h撹拌する。反応液を過剰の水性1M-HClでpH3に酸性化し、EtOAc (5mL×2) で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮する。残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS逆相カラム; 30×250mmカラム; 流速=25mL/分、A/B (50:50) ~100%Bの30分連続勾配、ここで、溶剤A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製し、ジオキサンから凍結乾燥後、標記化合物 (31mg、87%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 515.9

【0571】

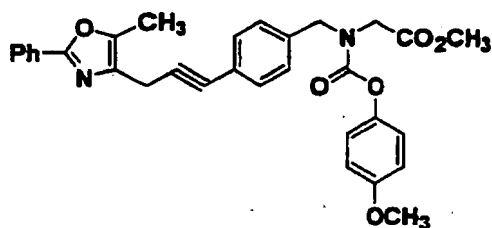
実施例564

【化601】



THF (2mL) 中の式:

【化602】



の実施例562/E化合物(20mg、0.038ミリモル)および水性LiOH(1M溶液、1mL、1ミリモル)の溶液を、RTで2h撹拌する。

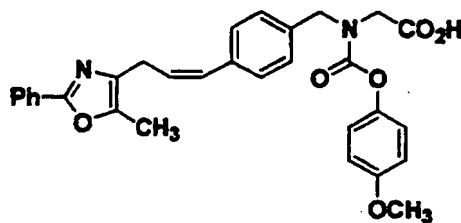
【0572】

反応混合物を過剰の水性1M-HClで酸性化し、EtOAcで抽出する。コンバインした有機抽出物を減圧濃縮する。残渣を分取HPLC[YMC S5 ODS逆相カラム; 30×250mmカラム; 流速=25mL/分、A/B(50:50)~100%Bの30分連続勾配、ここで、溶剤A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA(90:10:0.1)、溶剤B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA(90:10:0.1)]で精製して、標記化合物(9mg、46%)を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup>=511.2

【0573】

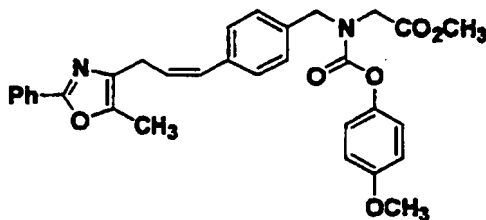
実施例565

【化603】



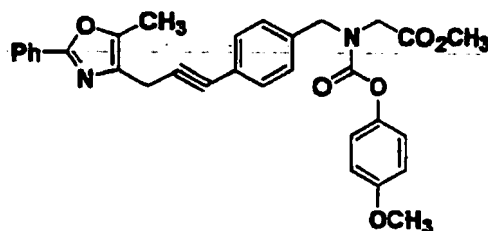
A.

【化604】



トルエン(2mL)中の式:

【化605】



の実施例562E化合物(80mg、0.15ミリモル)、キノリン(2 $\mu$ L、0.01ミリモル)およびLindlarの触媒(7mg、5%Pd/CaCO<sub>3</sub>)の混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気下で2h撹拌する。

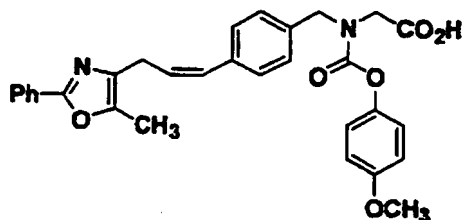
#### 【0574】

さらにLindlar触媒(20mg)を加え、H<sub>2</sub> 下撹拌を2h続けた後、分析HPLCによると、反応が終了する。反応混合物を濾過し(セライト、登録商標)、濾液を減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> ; ヘキサン/EtOAc = 3 : 1 ~ 2 : 1の段階的勾配)に付して、上記A化合物を得る。

#### 【0575】

B.

#### 【化606】



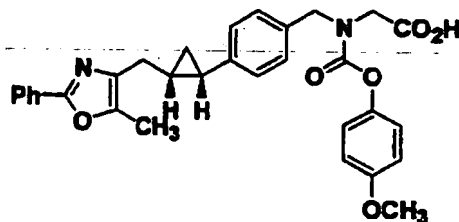
THF中の上記A化合物および水性LiOH(1M溶液、1mL、1ミリモル)の溶液を、RTで一夜撹拌する。反応混合物を過剰の水性1M-HClで酸性化し、EtOAcで2回抽出する。コンバインした有機抽出物を減圧濃縮する。残渣を分取HPLC(実施例495の場合と同様)で精製して、標記化合物(14mg、18%)を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 513.3

#### 【0576】

実施例566(ラセミ体)

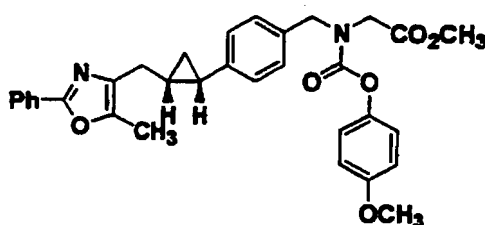
#### 【化607】





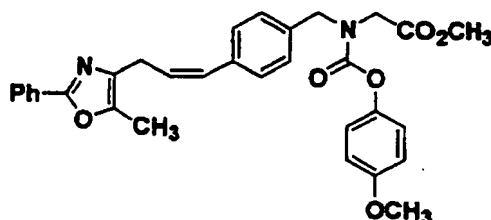
A.

【化608】



DCE (3 mL) 中の式：

【化609】

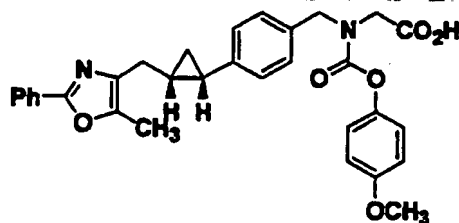


の実施例565/A化合物(60mg、0.11ミリモル)の0℃溶液に、ジエチル亜鉛(43μL、0.29ミリモル)を滴下する。溶液を0℃で10分間攪拌し、次いでヨードクロロメタン(244μL、0.57ミリモル)を加える。反応液をRTに加温し、RTで3h攪拌し、次いで水性HCl(1M溶液、1mL)を用いて加え、反応を抑える。水性層をEtOAcで2回抽出し、コンバインした有機抽出物を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>；ヘキサン/EtOAc=3：1～2：1の段階的勾配)に付して、粗上記A化合物を得、これをそれ以上精製せずに次工程に用いる。

【0577】

B.

## 【化610】

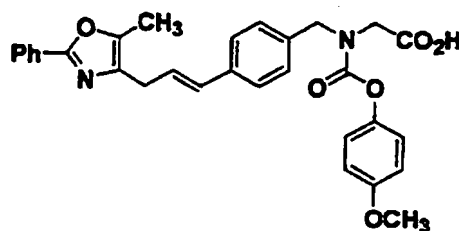


THF中の粗上記A化合物および水性LiOH（1M溶液、1mL、1ミリモル）の溶液を、RTで一夜攪拌する。反応混合物を過剰の水性1M-HClで酸性化し、EtOAcで抽出する。コンバインした有機抽出物を減圧濃縮する。残渣を分取HPLCで精製して、標記化合物（7mg、2ステップにわたり12%）を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 527.2

## 【0578】

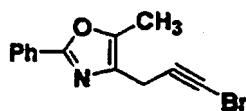
## 実施例567

## 【化611】



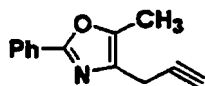
A.

## 【化612】



アセトン（2mL）中の式：

## 【化613】

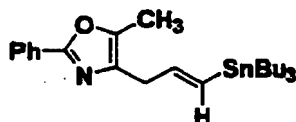


の実施例562/D化合物(300mg、1.52ミリモル)、N-ブロモスク  
シジミド(297mg、1.67ミリモル)およびAgNO<sub>3</sub>(28mg、0.19  
ミリモル)の混合物を、RTで30分間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を減圧  
濃縮する。残渣をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>;ヘキサン/EtOAc=5:1  
)に付して、上記A化合物(320mg、76%)を黄色結晶で得る。

【0579】

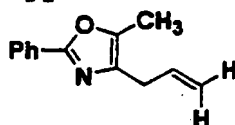
B.

【化614】



THF(1mL)中の上記A化合物(320mg、1.2ミリモル)、Ph<sub>3</sub>P(1  
3mg、0.05ミリモル)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウ  
ム(o)(5mg、0.006ミリモル)の溶液に、N<sub>2</sub>雰囲気下Bu<sub>3</sub>SnH(7  
00μL、2.5ミリモル)を滴下する。混合物をRTで2h攪拌し、次いで水性  
KF(1M溶液、7mL)を加えて、反応を抑える。混合物を一夜激しく攪拌し、  
次いでEtOAcで2回抽出する。コンバインした有機抽出物をH<sub>2</sub>Oで洗い、乾  
燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮する。残留油状物をクロマトグラフィー(SiO  
<sub>2</sub>;ヘキサン/EtOAc=3:1)に付して、上記B化合物(200mg、35%)  
)を油状物で得る。さらに、副生成物の式:

【化615】

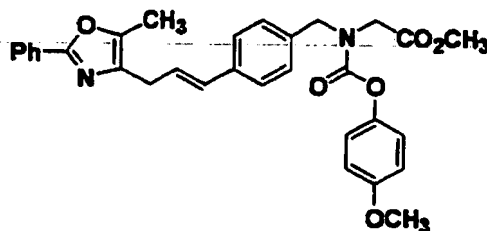


のビニル化合物(100mg、43%)も得る。

【0580】

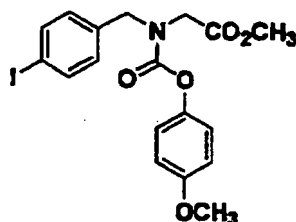
C.

【化616】



トルエン中の上記B化合物（100mg、0.020ミリモル）、式：

【化617】

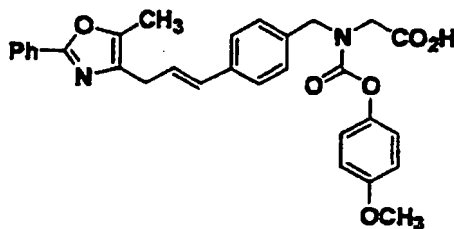


の実施例562/B化合物（100mg、0.22ミリモル）および $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ （3mg、0.002ミリモル）の溶液を、 $\text{N}_2$  雰囲気下100℃で一夜加熱する。揮発分を減圧除去し、残渣をクロマトグラフィー（ $\text{SiO}_2$ ；ヘキサン/EtOAc=3：1～2：1の段階的勾配）に付して、上記C化合物を得る。

【0581】

D.

【化618】



粗上記C化合物（水性LiOH（1M溶液、1mL）中）およびTHF（5mL）の溶液を、RTで一夜撹拌する。

【0582】

反応液を過剰の水性1M-HClでpH3に酸性化し、EtOAc（5mL×2）で抽出する。コンバインした有機抽出物を乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）し、減圧濃縮する

。残渣を分取HPLC [YMC S5 ODS逆相カラム；30×250mmカラム；流速=25mL/分、A/B (50:50)～100%Bの30分連続勾配、ここで、溶剤A=H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤B=MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製し、ジオキサンから凍結乾燥後、標記化合物 (23mg、20%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 513.3

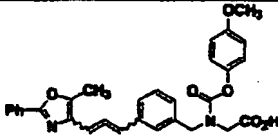
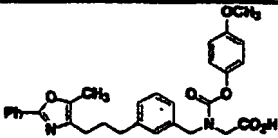
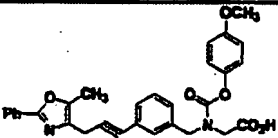
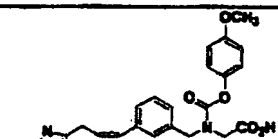
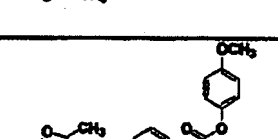
3.3

【0583】

実施例568～572

上述のおよび実施例記載の手順に従って、下記式および実施例 (Example) No. で示される化合物を製造する。

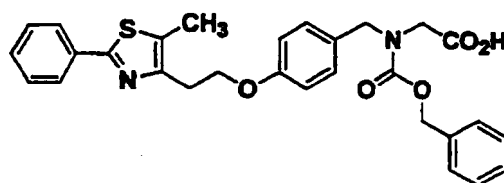
【化619】

Example No.	式	[M+H] <sup>+</sup>
568		511.2
569		515.9
570		511.2
571		513.2
572		513.3

【0584】

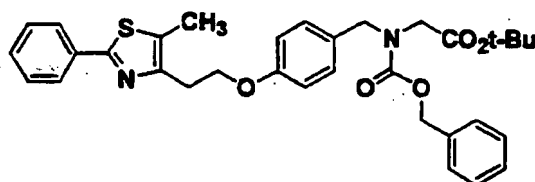
実施例573

## 【化620】

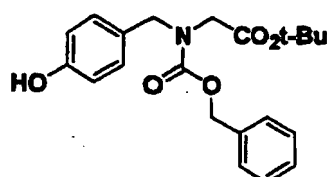


A.

## 【化621】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 中の式:

## 【化622】

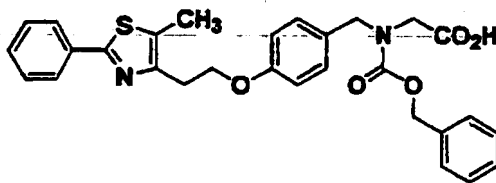


のアミノエステル (27 mg、0.073 ミリモル)、5-メチル-2-フェニル-チアゾール-4-イル-エタノール (25 mg、0.11 ミリモル、Maybridge)、樹脂-結合 Ph<sub>3</sub>P (27 mg、0.081 ミリモル) の混合物に、DEAD (20 μL、0.13 ミリモル) を加える。反応液を RT で 6 h 攪拌し、次いで濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣を分取 HPLC [YMC S5 ODS 30 × 100 mm カラム; 流速 = 50 mL/分、B/A (30:70) ~ 100% B の連続勾配、ここで、溶剤 A = H<sub>2</sub>O/MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤 B = MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA (90:10:0.1)] で精製し、上記 A 化合物を得る。

## 【0585】

B.

## 【化623】

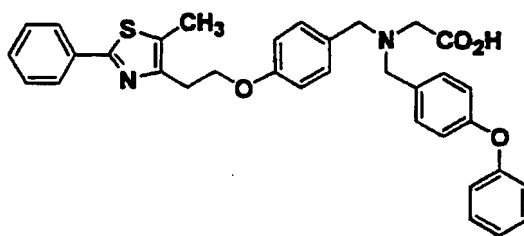


TFA (1 mL) 中の上記A化合物の溶液を、RTで一夜攪拌し、次いで減圧濃縮して標記化合物 (11 mg、26%) を褐色油状物で得る。(分析HPLCにより純度94%)。  $[M+H]^+ = 517.2$

【0586】

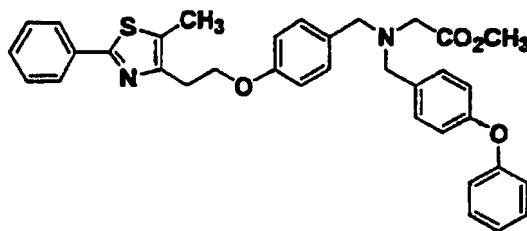
実施例574

【化624】



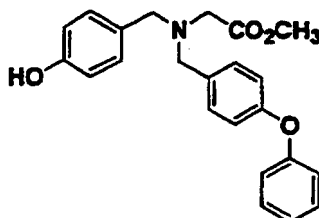
A.

【化625】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 中の式：

【化626】

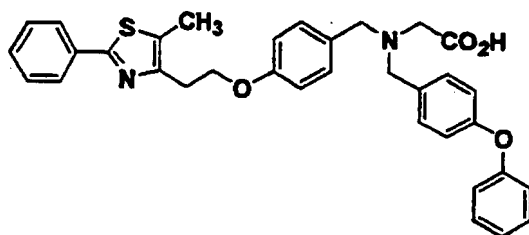


のアミノエステル (31 mg、0.082 ミリモル)、5-メチル-2-フェニル-チアゾール-4-イル-エタノール (25 mg、0.11 ミリモル、Maybridge)、樹脂-結合  $\text{Ph}_3\text{P}$  (32 mg、0.096 ミリモル) の混合物に、DEAD (20  $\mu\text{L}$ 、0.13 ミリモル) を加える。反応液を RT で 6 h 攪拌し、次いで濾過する。濾液を減圧濃縮して、粗上記 A 化合物を得る。

【0587】

B.

【化627】



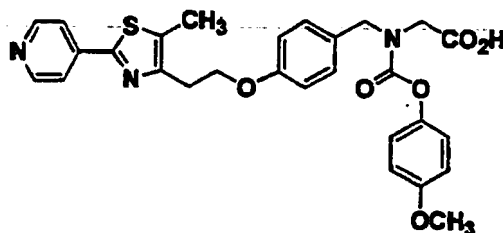
THF/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1:1 混合物、1 mL) 中の粗上記 A 化合物および  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (20 mg、0.48 ミリモル) の溶液を、RT で一夜攪拌する。反応液を水性 1 N-HCl で pH ~ 4 に酸性化し、次いで EtOAc で 2 回抽出する。コンバインした有機抽出物を減圧濃縮し、残渣を分取 HPLC [YMC S5 ODS 30×100 mm カラム; 流速 = 50 mL/分、B/A (30:70) ~ 100% B の 10 分連続勾配、ここで、溶剤 A =  $\text{H}_2\text{O}$ /MeOH/TFA (90:10:0.1)、溶剤 B = MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /TFA (90:10:0.1)] で精製して、標記化合物 (16 mg、34%) を褐色油状物で得る (分析 HPLC により純度 95%)。[M+H]<sup>+</sup> = 565.2

【0588】

実施例 575

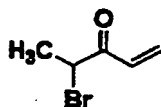
【化628】





A.

【化629】

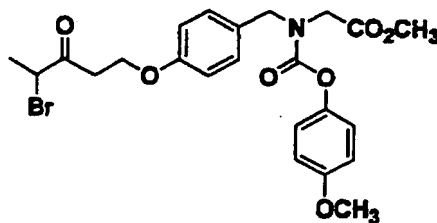


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中の2,4-ジブロモ-3-ペンタノン (Avocado Chemicals、19.6 g、80ミリモル) の溶液に、Et<sub>3</sub>N (30 mL、210ミリモル) を30分にわたって加え、得られる溶液を12 h加熱還流する。反応混合物をRTに冷却し、次いで氷に注ぎ、濃HClで酸性化する。有機相を減圧濃縮して油状物を得、これを分別蒸留して (b.p. = 42~45 °C、13 mmHg)、上記A化合物 (6.0 g、46%、~20%の出発物質を含む) を油状物で得る。

【0589】

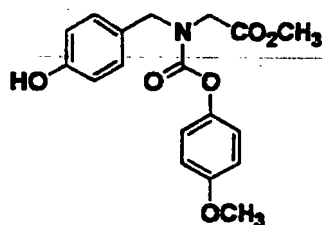
B.

【化630】



ベンゼン (20 mL) 中の式:

【化631】

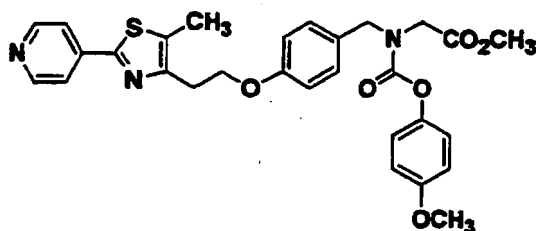


の実施例559/E化合物(0.60g、1.7ミリモル)、上記A化合物(0.60g、3.7ミリモル)および $K_2CO_3$ (1.0g、7.3ミリモル)の混合物を、RTで12h撹拌する。この時点でTLCにより、~50%の出発物質の消失、および反応の停止が認められる。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣をクロマトグラフィー( $SiO_2$ ; 3%アセトン/ $CH_2Cl_2$ )に付して、上記B化合物(0.41g、47%)を油状物で得る。

【0590】

C.

【化632】

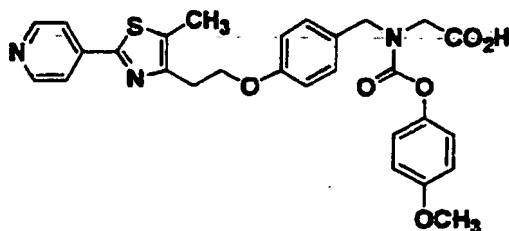


トルエン/EtOH(1:1混合物、3mL)の中の上記B化合物(40mg、0.080ミリモル)およびチオイソニコチンアミド(50mg、0.36ミリモル)の溶液を、55℃で12h加熱する。反応をRTに冷却し、揮発分を減圧除去する。粗生成物を分取HPLC[YMC S5 ODS 30×250mm; 30%B/70%A~100%Bの30分連続勾配、ここで、溶剤A= $H_2O$ /MeOH/TFA(90:10:0.1)、溶剤B=MeOH/ $H_2O$ /TFA(90:10:0.1)]で精製して、上記C化合物(17mg、39%)を油状物で得る。

【0591】

D.

【化633】



THF/H<sub>2</sub>O (2 : 1 混合物、3 mL) 中の上記C化合物 (17 mg、0.031 ミリモル) およびLiOH・H<sub>2</sub>O (40 mg、1 ミリモル) の溶液を、RTで2 h 攪拌する。反応混合物に酢酸を加えて酸性化し、次いでH<sub>2</sub>O (2 mL) とEtOAc (5 mL) 間に分配する。有機相を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して、標記化合物 (13.7 mg、81%) を白色固体で得る。[M+H]<sup>+</sup> = 534.2

【0592】

実施例576～580

前記のおよび実施例記載の手順に従って、下記式および実施例 (Example) No. で示される化合物を製造する。

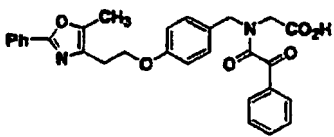
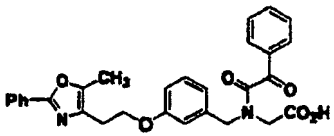
【化634】

Example No.	式	$[M+H]^+$
576		551.2; 553.2
577		547.2
578		531.2
579		535.2; 537.2
580		551.2; 553.2

## 【0593】

実施例313および314の場合に記載の一般手順に従って、実施例581および582化合物を合成する。

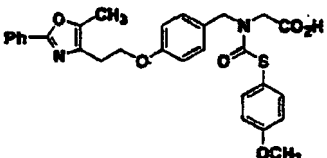
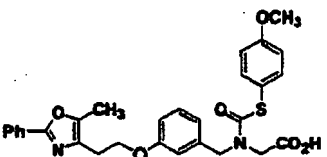
## 【化635】

Example	式	$[M+H]^+$
581		499.2
582		499.1

## 【0594】

4-メトキシチオフェノールを用い、前記の一般方法に従って（たとえば実施例139の場合）、実施例583および584化合物を合成する。

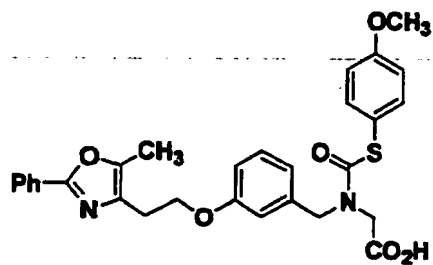
## 【化636】

Example	式	$[M+H]^+$
583		533.3
584		533.3

## 【0595】

実施例584

## 【化637】



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、400MHz) : δ 2.42 (s、3H)、3.04 (br s、2H)、3.79 (s、3H)、4.03 (br s、2H)、4.25 (br s、2H)、4.70 (br s、2H)、6.8-7.0 (m、5H)、7.15-7.30 (m、1H)、7.35-7.50 (m、5H)、7.95-8.05 (m、2H)、8.95 (br s、1H)

## 【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						Int. Application No. PCT/US 00/25710	
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D263/32 C07D263/58 C07D277/24 C07D495/04 C07D417/04 C07D413/14 C07D413/12 C07D417/12 A61K31/421 A61K31/426 A61K31/4439 A61P3/10 A61P3/06							
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC							
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P							
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched							
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data							
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>							
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.	
X	WO 97 31907 A (GLAXO GROUP LIMITED) 4 September 1997 (1997-09-04) the whole document					1-54	
X	COBB J E ET AL: "N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR gamma agonists. 3. Structure-activity relationship and optimization of the N-aryl substituent" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 25, 3 December 1998 (1998-12-03), pages 5055-5069, XP002156427 the whole document					1-54	
X	WO 99 46232 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 September 1999 (1999-09-16) the whole document					1-54	
-/-							
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.							
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family							
Date of the actual completion of the international search  2 January 2001				Date of mailing of the international search report  15/01/2001			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentstein 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016				Authorized officer  Allard, M			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter- national Application No PCT/US 00/25710
------------------------------------------------------

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 08002 A (GLAXO GROUP) 17 February 2000 (2000-02-17) the whole document	I-54



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 information on patent family members

 Int'l Application No  
**PCT/US 00/25710**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9731907 A	04-09-1997	AP 780 A	22-11-1999
		AU 717699 B	30-03-2000
		AU 2093597 A	16-09-1997
		BG 102792 A	31-08-1999
		BR 9707786 A	27-07-1999
		CA 2247443 A	04-09-1997
		CN 1218460 A	02-06-1999
		CZ 9802750 A	13-01-1999
		EP 0888317 A	07-01-1999
		HR 970110 A	30-04-1998
		JP 2000507216 T	13-06-2000
		NO 983940 A	27-10-1998
		PL 328871 A	01-03-1999
		SK 116398 A	13-04-1999
WO 9946232 A	16-09-1999	AU 3275999 A	27-09-1999
WO 0008002 A	17-02-2000	AU 5731099 A	28-02-2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード(参考)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/427

4 C 0 8 6

31/433

31/433

31/4439

31/4439

31/506

31/506

45/00

45/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/04

3/04

3/04

3/06

3/06

3/10

3/10

9/10

9/10

17/06

17/06

19/10

19/10

35/00

35/00

C 0 7 D 263/58

C 0 7 D 263/58

277/24

277/24

413/12

413/12

413/14

413/14

417/04

417/04

417/12

417/12

495/04

495/04

1 0 1

1 0 1

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 プラティック・デバスセイル

アメリカ合衆国08536ニュージャージー州

ブレインズボロ、ハンターズ・グレン・ド

ライブ1012番

(72)発明者 ヨーン・ティ・ジェオン

アメリカ合衆国08502ニュージャージー州

ベル・ミード、ウエストミンスター・コート

28番

(72)発明者 ショーン・チェン

アメリカ合衆国08540ニュージャージー州

プリンストン、ヨーク・ドライブ143番

(72)発明者 ジャン・ハオ

アメリカ合衆国08502ニュージャージー州

ベル・ミード、レイド・アベニュー7番

F ターム(参考) 4C033 AD03 AD17 AD20

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AD03

AE03 BA08 BA11 BB01 BC01

CA24 CC01 CD01

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB07

CC52 CC62 CC67 CC75 CC76

CC81 CC92 DD04 DD06 DD12

DD22 DD25 DD31 DD47 DD52

DD62 DD75 EE01

4C071 AA01 BB01 CC22 DD02 EE13

FF23 GG01 GG05 HH01 JJ04

LL01

4C084 AA19 NA14 ZA422 ZA451

ZA542 ZA701 ZA702 ZA972

ZC331 ZC332 ZC351 ZC352

4C086 AA01 AA03 BC69 BC70 BC82

BC85 CA04 GA02 GA04 GA07

GA08 GA09 GA10 GA12 MA01

MA02 MA03 MA04 NA14 ZA66

ZA68 ZA89 ZA97 ZB26 ZC35